ÖSTERREICHISCHE AKADEMIE DER WISSENSCHAFTEN
MATHEMATISCH-NATURWISSENSCHAFTLICHE KLASSE
UND
VEREIN ÖSTERREICHISCHER CHEMIKER

MONATSHEFTE FÜR CHEMIE

UND VERWANDTE TEILE ANDERER WISSENSCHAFTEN

HERAUSGEGEBEN VON
E. HAYEK O. KRATKY F. WESSELY

SCHRIFTLEITUNG
F. KUFFNER

UNIVERSITY OF HAWAII
LIBRARY
FEB 5 '60

90. BAND, 6. (SCHLUSS-)HEFT
MIT 9 TEXTABBILDUNGEN
(AUSGEGEBEN AM 28. DEZEMBER 1959)

WIEN
SPRINGER-VERLAG
1959

Mh. Chem.

Monatshefte für Chemie

1. Die Monatshefte für Chemie werden ab Band **85** (1954) gemeinsam von der Math.-Naturw. Klasse der Österr. Akademie der Wissenschaften und dem Verein Österr. Chemiker herausgegeben. Vom gleichen Zeitpunkt an wird die Ausgabe der Abt. II b der Sitz.-Ber. d. Math.-Naturw. Kl. d. Öst. Akad. d. Wiss. eingestellt, so daß die bisherige Doppelzitierung entfällt.

2. Mitglieder des Vereins Österr. Chemiker haben das Recht zu verbilligtem Bezug der Mh. Chem. Näheres ist beim Sekretariat des VÖCh, Wien I, Eschenbachgasse 9, zu erfragen.

3. Die Zeitschrift erscheint in einzelnen Heften, die in der zweiten Hälfte der Monate Februar, April, Juni, August, Oktober und Dezember ausgegeben werden; die während eines Jahres erschienenen Hefte bilden einen Band. Der Preis eines Heftes richtet sich nach Umfang und Herstellungskosten.

4. Als Beiträge kommen nur Originalarbeiten bis zu höchstens 20 Druckseiten in Betracht. Jeder Arbeit soll eine kurze Inhaltsangabe (bis zu 15 Zeilen) vorangestellt sein. Das Institut, aus dem die Arbeit stammt, oder die Adresse des Verfassers muß genannt sein. Polemische Arbeiten werden nur aufgenommen, insoweit sie tatsächliche Richtigstellungen enthalten.

5. Der Text soll so kurz als nur möglich gefaßt sein; Abbildungen, Tabellen sind auf das Äußerste zu beschränken, chemische und mathematische Formeln sind möglichst raum- und zeilensparend zu gestalten. Den Titel bitten wir von vorneherein in der in den Mh. üblichen Form zu schreiben. Zitate nach dem Muster: Mh. Chem. **80**, 233 (1949). Zweckmäßige Verwendung von Kleindruck, besonders für experimentelle Teile, und gute Textierung von Abbildungen und Tabellen helfen Raum sparen.

6. Alle Manuskripte sind an den Schriftleiter Prof. Dr. *F. Kuffner*, Wien IX, Währinger Straße 38 (Tel. 32 26 25) zu senden, der den Tag des Posteinganges bestätigt; dagegen sind alle geschäftlichen Mitteilungen an den Springer-Verlag, Wien I, Mölkerbastei 5, Tel. 63 96 14 Serie, Telegrammadresse: Springerbuch Wien, zu richten.

Die Herausgeber prüfen die Manuskripte und entscheiden über die Aufnahme. Die Drucklegung erfolgt in der Reihenfolge des Einlaufs, insoweit die Korrekturen pünktlich erledigt werden (s. Ziff. 9).

7. Kurze Mitteilungen (bis zu 4 Druckseiten), die als solche zu bezeichnen sind, werden, sofern ihr Inhalt ein besonders rasches Erscheinen rechtfertigt, außerhalb der normalen Reihenfolge in das jeweils nächste Heft aufgenommen. Für Prüfung und Aufnahme gilt sonst Ziff. 6.

8. Grundsätzlich werden nur Arbeiten aufgenommen, die nirgends vorher, weder im Inland noch im Ausland veröffentlicht worden sind; der Autor verpflichtet sich, eine in den Mh. Chem. gedruckte Arbeit auch nachträglich nicht anderswo zu veröffentlichen. Mit der Annahme des Manuskriptes geht das ausschließliche Verlagsrecht für alle Sprachen und Länder an den Verlag über. Es ist ferner nur mit ausdrücklicher Genehmigung des Verlages gestattet, photographische Vervielfältigungen, Mikrofilme u. ä. von Heften der Zeitschrift, einzelnen Beiträgen oder von Teilen daraus, z. B. Abbildungen oder Tabellen, herzustellen.

9. Die Verfasser erhalten die Umzeichnungen der Abbildungen und eine Fahnenkorrektur. Die Umzeichnungen sind beschleunigt zu korrigieren; die Fahnenkorrektur ist mit den eingeklebten Ätzabzügen der Abbildungen und dem Manuskript an den Verlag zurückzusenden. Unpünktlichkeit einzelner Autoren in der Erledigung von Korrekturen darf die regelmäßige Ausgabe der Hefte nicht stören: verspätet einlaufende Korrekturen können daher die Einreihung der Arbeit in das nächste Heft zur Folge haben. Korrekturen, die von nachträglichen Änderungen des Manuskripttextes herrühren und 10% der Satzkosten überschreiten, werden dem Autor in Rechnung gestellt. Revisionen werden grundsätzlich nicht geliefert.

10. Die Verfasser erhalten 75 Sonderdrucke unentgeltlich. Bis zur Gesamtzahl von 125 werden Sonderdrucke nur dann geliefert, wenn sie beim Verlag bei der Rücksendung der Fahnen bestellt wurden; die Kosten hiefür sind dort im eigenen Interesse vorher zu erfragen.

11. Zur raschen Veröffentlichung ihrer Arbeiten können die Autoren durch möglichst knappe Fassung der Texte selbst am wirkungsvollsten beitragen.

Die Herausgeber und die Schriftleitung behalten sich ausschließlich das Recht vor, die von ihnen für nötig erachteten Kürzungen und Änderungen in den Texten vorzunehmen, sowie gegebenenfalls die Zusammenfassung mehrerer kürzerer Mitteilungen verwandten Inhalts zur Ersparung von Raum vorzuschlagen.

Herausgeber, Schriftleitung und Verlag

Inhaltsverzeichnis

90. Band / 6. Heft

Physikalische, anorganische und analytische Chemie

Seite

Derkosch, J. und **W. Kaltenegger.** IR-spektroskopische Untersuchungen von o-Chinolen 872

Derkosch, J. und **W. Kaltenegger.** Die IR-Spektren von Derivaten der Cyclohexadienone 877

Fortsetzung auf der III. Umschlagseite

Der β-Guajacyläther des Guajacylglycerins, seine Umwandlung in Coniferylaldehyd und verschiedene andere Arylpropanderivate

(Modellversuche zum hydrolytischen Abbau des Coniferenlignins)

Von

K. Kratzl, W. Kisser, J. Gratzl und **H. Silbernagel**

Aus dem I. Chemischen Institut der Universität Wien und dem Österreichischen Holzforschungsinstitut, Wien

(Eingegangen am 27. August 1959)

Eine Variante der *Adler*schen Synthese für den β-Guajacyläther des Guajacylglycerins (VI) wird beschrieben. Die Spaltung mit Na-fl. NH_3 nach *Schorygina* lieferte neben anderen phenolischen Substanzen etwas Guajacyl-propanol-(2) (X) und Dihydroeugenol (XI), ähnlich dem Fichtenholz.

Bei der hydrolytischen Spaltung gibt VI, neben Guajacylaceton (XVIII) und Vanillin, Coniferylaldehyd (XIV).

Da man aus Holz durch ähnliche hydrolytische Abbaumethoden (*Goldschmidt*) mehr Coniferylaldehyd erhält, als vor der Hydrolyse nachweisbar war, scheint die Konfiguration (VI) nicht nur der Progenitor der *Hibbert*schen Ketone (*Adler*), sondern auch eine Maskierung des Coniferylaldehydsystems im Lignin darzustellen, wie Verf. es am Guajacylglycerin (XII) bereits 1946 formuliert hatte. Dies zeigen besonders die Sulfitierung und alkalische Hydrolyse.

Der Sulfitaufschluß von VI lieferte Sulfosäuren, die bei anaerober alkalischer Hydrolyse hohe Ausbeuten an Vanillin und Acetaldehyd ergaben, welche formale Spaltprodukte des Coniferylaldehyd XIV bzw. reale der Sulfosäure XV darstellen.

VI gibt bei alkalischer Hydrolyse allein (also ohne vorhergehenden H-Ioneneinfluß bzw. Sulfitierung) keinen Acetaldehyd und kein Vanillin. Erst durch Sulfitierung wird das spaltbare System gebildet.

Der Guajacylglycerin-baustein (verknüpft vorwiegend in β-Stellung durch Ätherbindung), der nach *Adler* zu etwa 30% im Lignin vorhanden ist und auch die Hauptmenge der Zwischenprodukte der biochemischen Dehydrierung des Coniferylalkohols

(*Freudenberg*) darstellt, dürfte somit für sehr viele Reaktionen verantwortlich sein, die zu einfacheren Bruchstücken des Lignins führen.

So lassen sich zwanglos die wichtigsten Abbauprodukte, z. B. Vanillin (Oxydation), Cyclohexylpropanole (Hydrogenolyse), *Hibbert*sche Körper (Äthanolyse, Acidolyse), Vanillin + Acetaldehyd (Sulfitierung und alkalische Hydrolyse), Acetovanillon + Formaldehyd (Hydrolyse), Guajacylpropanole (Na + fl. NH_3), *Hibbert*sche Körper und Coniferylaldehyd (saure wäßrige Hydrolyse) usw., ableiten.

Aber auch für einen großen Teil des reaktiven Verhaltens des Lignins, z. B. bei der Sulfitierung (*Lindgreen*, *Adler*) und Methylierung (*Adler*, *Gierer*) sowie Sulfidierung (*Lindgreen*, *Gierer*), ist vorwiegend die Benzylalkoholgruppe des Guajacylglycerinsystems in freier oder eventuell verätherter Form verantwortlich.

Bei unseren Versuchen mit markierten Vorstufen des Lignins wurde zur Erlangung von definierten, der C-Folgebestimmung zugänglichen Arylpropan-Abbauprodukten des Coniferenlignins, vorwiegend die Äthanolyse[1] und die Sulfitierung mit nachfolgender anaerober alkalischer Hydrolyse[2] herangezogen.

Die von *Schorygina*[3] entwickelte Spaltung des Lignins mit Na in fl. NH_3 sollte größere Mengen von Guajacylpropanol-(2) (X) und Dihydro-eugenol (XI) geben. Da es sich hier um einen milden Abbau handelt, wurde diese Methode überprüft, um sie zu obigem Zweck zu verwenden.

Dabei sollte die Reaktion an Hand des Guajacylglycerins bzw. seines β-Guajacyläthers, der bisher besten Ligninmodellsubstanz, deren Konstitution nach *Adler*[4] für die *Hibbert*sche Äthanolyse verantwortlich ist, untersucht werden. *Adler*[5] hatte das Veratrylglycerin und seinen β-Guajacyläther hergestellt und die Synthese genau beschrieben. Hingegen wurde der Syntheseweg zum Guajacylglycerin-β-äther bisher von *Adler* noch nicht ausführlich veröffentlicht, obwohl bereits Angaben über den Weg und die Zwischenprodukte vorliegen[5].

---

[1] *K. Kratzl, G. Billek, E. Klein* und *K. Buchtela*, Mh. Chem. **88**, 721 (1957); *K. Kratzl* und *H. Faigle*, Mh. Chem. **89**, 708 (1958).

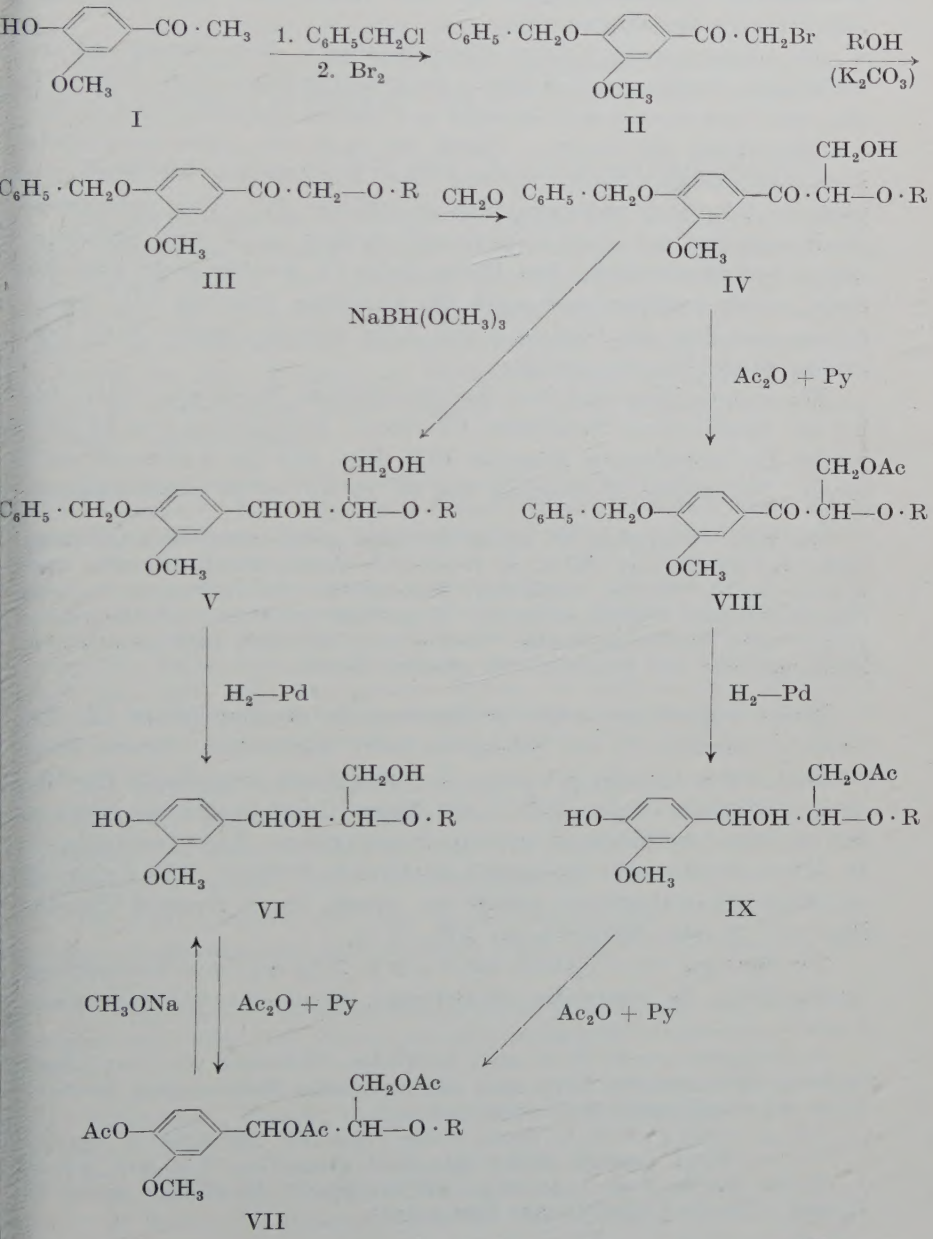
[2] *K. Kratzl* und *G. Hofbauer*, Mh. Chem. **87**, 617 (1956); **89**, 96 (1958).

[3] *N. N. Schorygina* und *T. J. Kefely*, J. obschtsch. Chim. **17**, 2058 (1947); **18**, 528 (1948); **20**, 1199 (1950); *N. N. Schorygina, T. J. Kefely* und *A. F. Ssemetschkina*, J. obschtsch. Chim. **19**, 1558 (1949); *A. F. Ssemetschkina* und *N. N. Schorygina*, J. obschtsch. Chim. **23**, 593, 1593 (1953).

[4] *E. Adler* und *B. O. Lindgreen*, Svensk Papperstidn. **55**, 563 (1952); *E. Adler* und *S. Yllner*, Acta Chem. Scand. **7**, 570 (1953); *E. Adler* und *K. J. Björkqvist*, Acta Chem. Scand. **5**, 241 (1951); *E. Adler, J. M. Pepper* und *E. Eriksoo*, Ind. Engng. Chem. **49**, 1391 (1957).

[5] *E. Adler* und *E. Eriksoo*, Acta Chem. Scand. **9**, 341 (1955); *E. Adler, B. O. Lindgreen* und *U. Saedén*, Svensk Papperstidn. **55**, 245 (1952).

Der Syntheseweg ist folgender: $\left(R = \text{C}_6\text{H}_3(\text{OCH}_3)\right)$



Die hier beschriebene Synthese lehnt sich eng an die des Veratrylderivates an*. Der von uns eingeschlagene Weg unterscheidet sich von dem *Adlers* nur durch die Verwendung der Benzylgruppe als Schutz des phenolischen Hydroxyls und die wahlweise Anwendung von Na-Methoxyborhydrid als Reduktionsmittel.

Als Ausgangsprodukt diente Acetoguajacon I. Benzylierung und anschließende Bromierung gab den ω-Brom-acetoguajacon-benzyläther II, der nach Verätherung mit Guajakol ω-(2-Methoxyphenoxy)-acetoguajacon-benzyläther III lieferte. Durch die auch von *Adler* verwendete Formaldehydkondensation entstand der kristallisierte α-(2-Methoxyphenoxy)-β-hydroxy-propioguajacon-benzyläther IV. Wir reduzierten die Ketogruppe mit Natriummethoxyborhydrid zu V und entbenzylierten hydrogenolytisch. Das Endprodukt VI, welches nicht kristallisierte, wurde acetyliert und ergab das kristalline Triacetat VII, dessen Schmp. mit dem des Produktes von *Adler* übereinstimmte. Nach Verseifung wurde VI rein erhalten.

Ein anderer Weg geht über das kristallisierte Monoacetat VIII, das bei der katalytischen Hydrierung IX liefert. Acetylierung von IX gibt wieder das kristallisierte Triacetat VII. Hier sind die Ausbeuten noch besser. Die direkte Hydrierung von IV zu VI verlief unbefriedigend.

Das reine Endprodukt VI ist ein farbloses, glasig erstarrendes Öl, leicht löslich in Alkohol und $CHCl_3$, in Wasser nur mäßig löslich. Es sind zwei asymmetrische C-Atome vorhanden; daher müßte die Verbindung in zwei diastereoisomeren Formen existieren. Tatsächlich treten im Papierchromatogramm zwei deutlich getrennte Flecken auf, die auch nach zweimaliger Reinigung über das Triacetat VII erhalten bleiben.

Merkwürdigerweise wurde die Synthese des Spaltproduktes (X) des Guajacylpropanols-(2) von *Schorygina* nicht beschrieben. Dessen Konstitution wurde indirekt bewiesen. X wurde durch katalytische Hydrierung von Guajacylaceton XVIII[6] mit *Raney*-Ni fast quantitativ erhalten und als Mono- und Bis-phenylurethan charakterisiert. XI ist beschrieben[7]. In dieser Arbeit wurde Isoeugenol katalytisch hydriert. Die Trennung am Papierchromatogramm erfolgt am besten durch Butanol-Eisessig-H_2O (4:1:5) oder Alkohol-konz. NH_3 (9:1).

Die Spaltung von VI wurde mit Na in fl. NH_3 bei Zimmertemperatur durchgeführt. Es entstanden überwiegend phenolische Abbauprodukte,

---

* Inzwischen wurde uns in einer brieflichen Mitteilung von Herrn Prof. *Adler* in dankenswerter Weise auch experimentelles Material über die Synthese des Guajacylderivates übermittelt.

[6] *I. A. Pearl* und *D. L. Beyer*, J. org. Chem. **16**, 221 (1951).

[7] *A. v. Wacek* und *K. Kratzl*, Ber. dtsch. chem. Ges. **77 B**, 516 (1944); *L. Claisen* und *E. Tietze*, Ann. Chem. **449**, 96 (1926); *M. Phillips* und *G. L. Keenan*, J. Amer. Chem. Soc. **53**, 1924 (1931).

das Ausgangsprodukt war nicht mehr nachweisbar. X und XI konnten neben anderen Flecken papierchromatographisch nachgewiesen werden.

Die analoge Spaltung von Fichtenholz liefert recht ähnliche Resultate. Auch bei tiefer Temperatur war der Reaktionsverlauf ähnlich. Nur 4,5% im Hochvakuum flüchtiger Substanzen wurden erhalten.

Somit konnten die von *Schorygina*[3] angegebenen Ausbeuten an X und XI in dieser Versuchsanordnung noch nicht erreicht werden[8].

Hydrolyse von VI mit H_2O als Ligninmodellreaktion

Bei der thermischen Hydrolyse des Lignins mit Wasser, einem wichtigen technischen Vorgang[9], handelt es sich um eine Disproportionierung des Lignins ähnlich der Äthanolyse und Acidolyse[10]. Über diese Versuche wird später berichtet werden. Diese Hydrolyse des Holzes geht immer im sauren Medium (abgespaltene Essig- und Ameisensäure, pH etwa 3) vor sich. Verläuft die Hydrolyse somit acidolytisch, müssen auch die *Hibbert*schen Körper entstehen. Diese wurden von *O. Goldschmidt*[11] nachgewiesen.

Letzterer isolierte aus Tannenholz und *Brauns* Nativlignin Vanillin XVII, Coniferylaldehyd XIV (Spuren p-Cumaraldehyd), Guajacylaceton XVIII und Vanilloylacetyl XIX. Coniferylaldehyd zählte zu den Hauptmengen, und selbst nach mehrmaliger Hydrolyse (H_2O, 175°, 1 Stde.) konnte er im Hydrolysat nachgewiesen werden. Bemerkenswert ist, daß aus dem Holzrückstand ein Lignin gewonnen werden konnte, welches eine größere Zahl von konjugierten Seitenketten aufwies als das Ausgangsmaterial (UV-Messung und Phloroglucin/HCl-Reaktion). Somit hat es den Anschein, als ob sich aus einem nicht konjugierten System des Lignins erst nachträglich Coniferylaldehydgruppen bilden. *O. Goldschmidt* vermutete einen eventuellen Übergang vom Guajacylglycerin zu dem Acrolein-(Coniferylaldehyd-) -typus.

Die Versuche von *Goldschmidt* (wäßrige Hydrolyse) wurden voll reproduzierbar gefunden[12]. Selbst nach viermaliger Wiederholung der Kochung von Holz mit H_2O (1 Stde., 175°) wurde dasselbe Papierchromatogramm erhalten. Auch *Brauns*-Lignin gab dieselben Produkte.

Das DHP (Zulauf-DHP) nach *K. Freudenberg* gab bei obigen Bedingungen Vanilloylacetyl XIX, Vanillin XVII und Coniferylaldehyd XIV

---

[8] Abbauversuche bei tiefen Temperaturen und längerer Zeit sowie Trennungen mit Hilfe der Dünnschichtchromatographie (*Puschmann*) sind in Arbeit.

[9] *K. Kratzl* und *H. Silbernagel*, Mh. Chem. **83**, 1022 (1952); *K. Kratzl* und *H. Silbernagel*, Internat. Holzmarkt; Mitt. Österr. Ges. Holzforsch. **7**, 71 (1955); **8**, 9 (1956).

[10] *J. Gratzl*, Dissertation Universität Wien 1959.

[11] *O. Goldschmidt*, TAPPI **38**, 728 (1955).

[12] *E. Klein*, Dissertation Universität Wien 1956.

(merkwürdigerweise fehlte Guajacylaceton). *T. Higuchi*[13] konnte aus ähnlichen DHPs die gleichen Abbauprodukte durch wäßrige Hydrolyse isolieren.

E. Kvasnicka und *McLaughlin*[14] fanden im Butylacetat-extrakt von Sulfitablauge (Gegenstromverteilung) neben anderen Produkten *Hibbert*sche Körper. Auch dieses wurde mit Hilfe einer einfachen Extraktion bestätigt. Erhalten wurde Vanillin XVII, Vanilloylacetyl XIX und Hydroconiferylalkohol. Sulfitiertes Guajacylglycerin XII gab im Butylacetat-extrakt Vanillin XVII, Vanilloylacetyl XIX und Guajacylaceton XVIII[12]. Bemerkenswert ist, daß auch hier eine Acidolyse stattgefunden hat. Hingegen gab alkalisch behandeltes Guajacylglycerin (z. B. sulfidiertes) und Sulfatablauge diesen Körper nicht. Hier wurde nur Vanillin XVII und Acetovanillon XXVI erhalten[12].

In weiteren Versuchen wurde die Stabilität der Abbauprodukte (*Hibbert*sche Ketone, Coniferylaldehyd) gegenüber wäßriger Hydrolyse untersucht. So erwies sich, daß auch bei den extremen Bedingungen der „Ligninkondensation"[3, 10] (20 Stdn., 200°) sowohl Fichtenholz als auch *Brauns*-Lignin (BNL) die von *Goldschmidt* gefundenen Körper bis auf Coniferylaldehyd gaben. Dieser ist gegen Säure empfindlich, bei pH 3 (20 Stdn., 200°) wird er vollkommen umgewandelt, es entsteht Vanillin und einige andere Phenole.

BNL gab aber bei pH 3 Coniferylaldehyd. Es scheint so, daß im BNL die Coniferylaldehyd liefernde Komponente verschieden stark, bzw. andersartig vertreten ist. Guajacylaceton und Vanilloylacetyl erwiesen sich stabiler als Coniferylaldehyd. α-Hydroxypropiovanillon XXIII geht in Guajacylaceton XVIII und Vanilloylacetyl XIX über, aber alle werden auch zu Vanillin XVII abgebaut und neue Phenole entstehen.

Für das Auftreten des Coniferylaldehydes könnte die Oxydation der Coniferylalkoholgruppen, wie sie *Lindgreen* fand[15], verantwortlich sein, doch sind diese nur in sehr geringen Mengen vorhanden; hingegen scheint die Guajacylglycerin-β-äthergruppierung nach den ausgezeichneten Untersuchungen *Adlers* einen wesentlichen Anteil ($^1/_4$—$^1/_3$) des Ligninmoleküls auszumachen[16]. Es war nun interessant, den β-Äther VI der wäßrigen sauren Hydrolyse zu unterwerfen.

36 mg VI wurden bei pH 3, eingestellt mit Essigsäure, 1 Stde. auf 175° C erhitzt. Neben Vanillin, Guajacol und Guajacylaceton XVIII wurde Coniferylaldehyd XIV erhalten.

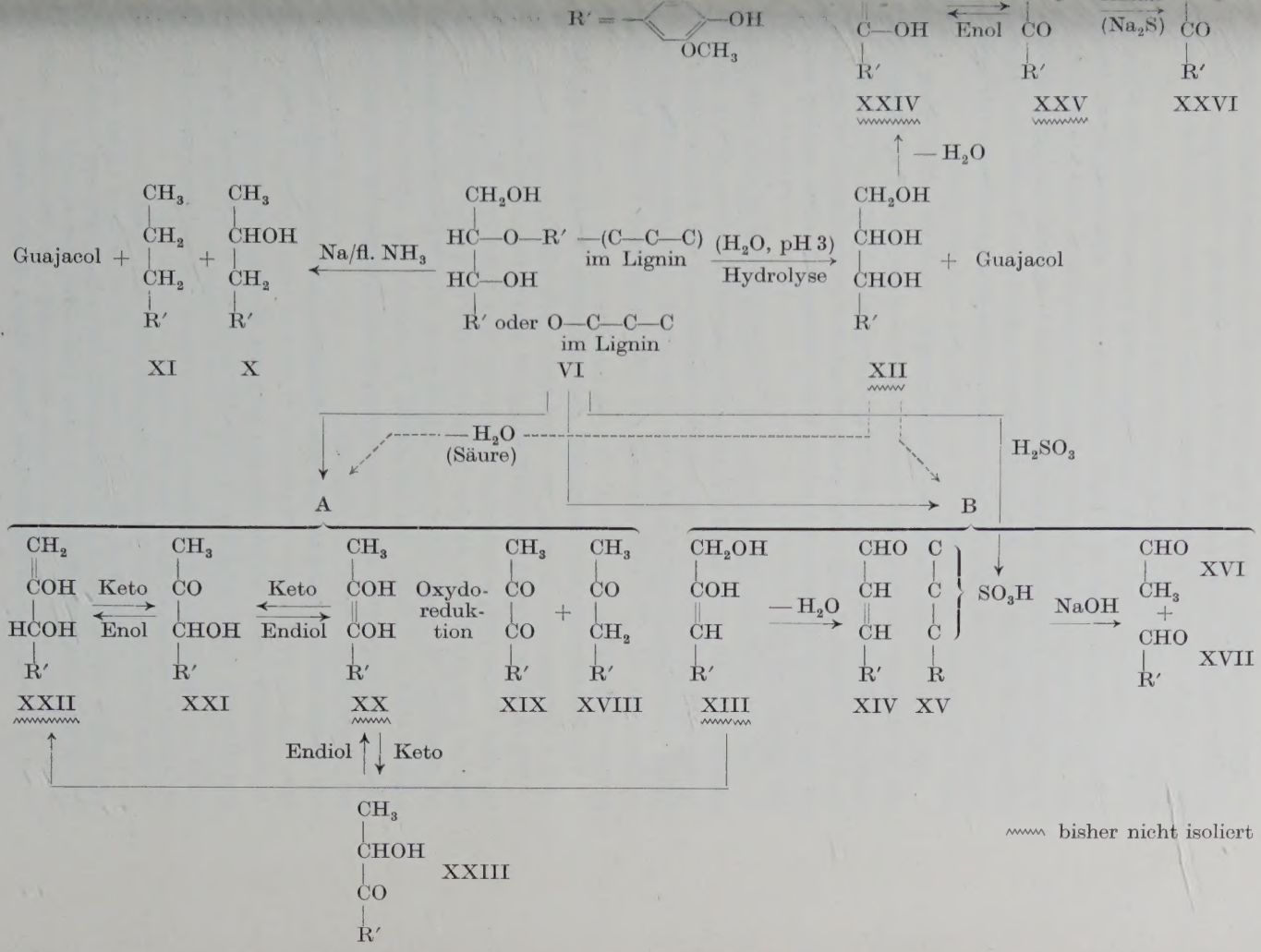
---

[13] *T. Higuchi*, IV. Internat. Congr. Biochem. (Vienna 1958), Vol. II, 184; Pergamon Press, London.

[14] *E. Kvasnicka* und *R. R. McLaughlin*, Canad. J. Chem. **33**, 637 (1955).

[15] *B. O. Lindgreen* und *H. Mikawa*, Acta Chem. Scand. **11**, 826 (1952).

[16] *E. Adler*, Ind. Engng. Chem. **49**, 1377 (1957); *E. Adler, J. M. Pepper* und *E. Eriksoo* (l. c. Fußnote 4).


R′ = —OH, OCH3
C—OH
R′
XXIV
Enol
CO
R′
XXV
(Na2S)
CO
R′
XXVI
— H2O
CH2OH
CHOH
CHOH
R′
+ Guajacol
CH2OH
HC—O—R′
HC—OH
R′ oder O—C—C—C im Lignin
—(C—C—C) im Lignin
(H2O, pH 3) Hydrolyse
Guajacol +
CH3
CH2
CH2
R′
XI
+
CH3
CHOH
CH2
R′
X
Na/fl. NH3
VI
XII
— H2O (Säure)
H2SO3
A
B
CH2
COH
HCOH
R′
XXII
Keto
Enol
CH3
CO
CHOH
R′
XXI
Keto
Endiol
CH3
COH
COH
R′
XX
Oxydo-reduk-tion
CH3
CO
CO
R′
XIX
+
CH3
CO
CH2
R′
XVIII
CH2OH
COH
CH
R′
XIII
— H2O
CHO
CH
CH
R′
XIV
C
C
C
R
XV
SO3H
NaOH
CHO
CH3
+
CHO
R′
XVI
XVII
Endiol
Keto
CH3
CHOH
CO
R′
XXIII
bisher nicht isoliert

Die Spaltung der Modellsubstanz VI zu Guajacylaceton bzw. *Hibberts* Keton[17, 18] zeigt Formelgruppe A, zu Coniferylaldehyd Formelgruppe B. Beim Lignin könnten analoge hydrolytische Reaktionen zu dem „Überschuß" an Coniferylaldehyd führen.

Einen weiteren Übergang der Gruppierung VI zum Coniferylaldehydsystem (Formelgruppe B) zeigt die interessante Sulfitierungsreaktion. Wir haben uns seinerzeit[18, 19] eingehend mit der Struktur der Ligninsulfosäure beschäftigt und bei anaerober alkalischer Hydrolyse der Ligninsulfosäure durch Auffindung des Acetaldehyds neben dem Vanillin auf eine polymere Coniferylaldehyd-hydro-sulfosäurestruktur geschlossen. Es war nun naheliegend, den Äther VI zu sulfitieren und zu spalten.

Bei den üblichen Sulfitierungsbedingungen[2] (4 Stdn., 135°) ging er klar in Lösung. Die hellgelbe Lösung der Sulfosäure gab bei der anaerob alkalischen Hydrolyse (19,6% NaOH, 8 Stdn.) große Mengen (50% d. Th.) flüchtiger Aldehyde, die weit überwiegend aus Acetaldehyd bestanden. Im alkalischen Rückstand konnten große Mengen Vanillin isoliert werden (Ausb. 60%).

Bei der analogen Behandlung des Veratrylglycerin-β-guajacyläthers konnten *E. Adler* und *S. Yller*[20] eine α-Sulfosäure isolieren, die er nicht analog spalten konnte. Es ist möglich, daß sowohl die Anwesenheit der freien phenolischen OH-Gruppe als auch die etwas anderen Versuchsbedingungen die Dehydratisierung des Guajacylglycerins nach Formelgruppe B bewirkt.

Die Struktur der Sulfosäure XV, die zu Vanillin XVII und Acetaldehyd XVI hydrolysiert wird, ist noch nicht aufgeklärt.

Es ist auch möglich, daß der Äther VI zuerst zur α-Sulfosäure analog dem Veratrylglycerinderivat[20] sulfitiert und dann erst Wasser abgespalten wird. Auch eine direkte Aufspaltung der C_3-Kette in C1 + C2 · C3 ist denkbar. Versuche über die Konstitution von XV und den Mechanismus sind in Arbeit. Die alkalische Hydrolyse des Äthers VI unter gleichen Bedingungen (also ohne vorhergehende Sulfitierung) lieferte keinen Acetaldehyd und kein Vanillin.

Wieder ist hier die Analogie zum Holzlignin sehr ausgeprägt, da Holz bzw. Lignin ja bei rein alkalischer Hydrolyse nur Spuren Vanillin + Acetaldehyd liefert (*Adler*), die den geringen Mengen der schon zu Coniferylaldehyd umgewandelten Gruppe (Ursache der Holzfarbreaktionen[21])

[17] *L. Mitchell* und *H. Hibbert*, J. Amer. Chem. Soc. **66**, 602 (1944); *J. A. F. Gardner*, Canad. J. Chem. **32**, 532 (1954).

[18] *K. Kratzl* (und *I. Khautz*), Mh. Chem. **78**, 392 (1948).

[19] *K. Kratzl*, Mh. Chem. **78**, 173 (1948); *K. Kratzl*, Österr. Chem. Ztg. **49**, 143 (1948); *K. Kratzl* und *F. Rettenbacher*, Mh. Chem. **80**, 622 (1949); *K. Kratzl* und *I. Keller*, Mh. Chem. **83**, 197 (1952); **83**, 205 (1952).

[20] *E. Adler* und *S. Yllner*, Svensk Papperstidn. **55**, 238 (1952).

[21] *E. Adler* und *L. Ellmer*, Acta Chem. Scand. **2**, 839 (1948).

des Lignins entsprechen. Durch die Sulfitierung werden die Voraussetzungen geschaffen, daß die nachfolgende Hydrolyse mit Alkali wesentlich höhere Ausbeuten an Vanillin und Acetaldehyd liefert[19].

Somit ist in der Guajacylglycerin- bzw. deren β-Äthergruppierung VI ein Modell gefunden, das, wie bereits 1946 von uns[18] vorausgesagt, einerseits die Maskierung der *Hibbert*schen Bausteine darstellt, andererseits, wie jetzt an Hand des Modellversuches bewiesen wurde, auch für die Maskierung des Vanillin + Acetaldehyd liefernden Systems im Lignin verantwortlich ist. Es liegt somit eine Gruppierung vor, die bisher den wichtigsten Ligninkriterien Genüge leistet.

Experimenteller Teil

Guajacylpropanol-(2) (X)

5 g Guajacylaceton werden in 100 ml Äthanol gelöst und nach Zusatz von 5 ml n/10 NaOH mit Pt-aktiviertem Raney-Ni-Katalysator hydriert. Katalysator: 2 ml Raneynickel (Schüttvolumen in absol. Alkohol) werden durch Dekantieren mit H_2O in eine wäßrige Suspension übergeführt und mit 125 mg $H_2PtCl_6 \cdot H_2O$ (entsprechend ca. 50 mg Pt) in wenigen ml H_2O versetzt. Nach Schütteln entfernt man die überschüssige Lösung, wäscht mit dest. H_2O nach und führt den Katalysator in äthanol. Suspension über. Nach 30 Min. ist die Aufnahme der äquimolaren Menge H_2 beendet, es wird abfiltriert und über einen Austauscher die NaOH entfernt. Hochvakuumdestillation (100°, 0,1 mm) liefert 95—97% X (farbloses Öl).

Das *Monophenylurethan* erhält man durch Stehenlassen bei 20° mit zweifachem Überschuß Phenylisocyanat. Schmp. 89—90° (aus Benzol).

$C_{17}H_{19}NO_4$ (301,33). Ber. C 67,76, H 6,35, N 4,65.
Gef. C 67,80, 67,89, H 6,53, 6,39, N 4,82, 4,78.

Bisphenylurethan, Schmp. 167—171°.

$C_{24}H_{24}O_5N_2$ (420,45). Ber. C 68,55, H 5,75, N 6,66.
Gef. C 68,52, 68,94, H 5,86, 5,86, N 6,67, 6,48.

Synthese des Guajacylglycerin-β-guajacyläthers (VI)

Guajacolacetat[22], Ausb. 95%; Acetoguajacon I[23], Ausb. 53%; Acetoguajaconbenzyläther[24], Ausb. 80%; ω-Bromacetoguajaconbenzyläther II[24], Ausb. 61%.

ω-(2-Methoxyphenoxy)-acetoguajaconbenzyläther III

20 g II und 11 ml reines Guajacol werden in 200 ml Aceton gelöst. Unter Rühren werden 16 g gepulvertes K_2CO_3 eingetragen und 1 Stde. am Rückfluß erhitzt. Nach Verdünnen mit ca. 700 ml H_2O wird dreimal mit Chloroform ausgeschüttelt und diese Lösung mit 2 n NaOH von überschüssigem

[22] *G. Freyss*, Bull. Soc. ind. Mulhouse 1899, 44. Chem. Zbl. **1899**, 835.
[23] *A. Ya. Berlin, S. M. Sherlin* und *T. A. Serebrinnikova*, J. obschtsch. Chim. **19**, 759 (1949).
[24] *B. Leopold*, Acta Chem. Scand. **4**, 1523 (1950).

Guajacol befreit. Nach Eindampfen im Vak. hinterbleibt ein gelbes Öl, das, in 100 ml heißem Alkohol gelöst, hellgelbe Kristalle gibt. Schmp. 103—104° (aus Alkohol). Ausb. 19 g (84% d. Th.).

$C_{23}H_{22}O_5$ (378,41). Ber. H 73,00, H 5,86.
Gef. C 73,19, 73,20, H 5,95, 5,93.

α-(2-Methoxyphenoxy)-β-hydroxy-propioguajaconbenzyläther (IV)

15 g (III) werden fein gepulvert unter Rühren in 120 ml Äthanol suspendiert. Dann werden 0,75 g K_2CO_3 und 2 g Paraformaldehyd zugesetzt und 5 Stdn. bei 20° gerührt. Die Suspension wird mit 3 ml verd. Essigsäure (1:4) neutralisiert und über Nacht im Eisschrank stehen gelassen. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit etwas Alkohol und H_2O gewaschen und über KOH getrocknet. Schmp. 72—78° (Zers.). Ausb. 14 g (86% d. Th.).

$C_{24}H_{24}O_6$ (408,43). Ber. C 70,57, H 5,92.
Gef. C 68,24, 68,37, H 6,33, 6,22.

Die Verbindung enthält noch etwas Wasser, bei Trocknen auf höherer Temperatur tritt Zersetzung ein.

α-(2-Methoxyphenoxy)-β-acetoxy-propioguajaconbenzyläther (VIII)

14 g (IV) werden in 50 ml Pyridin gelöst und mit 50 ml Essigsäureanhydrid 12 Stdn. stehen gelassen. Das Lösungsmittel wird im Vak. abdestilliert und der Rückstand aus Alkohol umkristallisiert. Schmp. 84—86°. Ausb. 12,5 g (81% d. Th.).

$C_{26}H_{26}O_7$ (450,47). Ber. C 69,32, H 5,82.
Gef. C 69,45, 69,44, H 5,71, 5,76.

Triacetat von VI (VII)

10 g (VIII) werden in ca. 150 ml CH_3OH suspendiert und nach Zusatz von 500 mg 20proz. Pd—C-Katalysator hydriert. Nach Aufnahme der ber. H_2-Menge (ca. 1110 ml) wird filtriert und zur Trockene gedampft. Das zähe Öl wird in 50 ml Pyridin gelöst und 12 Stdn. mit 50 ml Essigsäureanhydrid stehen gelassen. Der nach Eindampfen im Vak. verbleibende Rückstand wird in 50 ml Äthanol gelöst, filtriert und (ev. nach Zusatz eines Impfkristalls) kristallisieren gelassen. Nach 48 Stdn. Stehen im Kühlschrank wird abgesaugt und über KOH getrocknet. Schmp. 106—108°.

$C_{23}H_{26}O_9$ (446,46). Ber. C 61,87, H 5,87.
Gef. C 61,77, 61,90, H 5,89, 5,90.

Guajacylglycerin-β-guajacyläther (VI)

6 g (VII) werden in 150 ml trockenem $CHCl_3$ gelöst, auf — 40° gekühlt und mit einer Lösung von 1,5 g Na in 60 ml absol. CH_3OH versetzt. Man läßt im Verlauf von einer halben Stde. auf 0° erwärmen, setzt 150 ml H_2O zu und säuert mit 10 ml H_2SO_4 (1:4) an. Nach Abtrennen der organischen Phase mit $CHCl_3$ ausschütteln, mit Na_2SO_4 trocknen und im Vak. verdampfen; das schwach gelb gefärbte Produkt wird durch Kochen mit Aktivkohle in CH_3OH farblos. Glasig erstarrendes Öl. Ausb. über 95%.

Im aufsteigenden Papierchromatogramm (S&S 2043b) Äthanol-konz. NH_3 (9:1) zwei Flecken R_F 0,63 und 0,70. Entwickelt mit *Denis-Folin*-Reagens.

Reduktion von IV mit $NaBH(OCH_3)_3$

10 g (IV) wurden in 100 ml absol. Tetrahydrofuran (THF) gelöst. Bei 20° wird eine Lösung von $NaBH(OCH_3)_3$ in THF [hergestellt aus 2,5 g NaH, 8 ml $B(OCH_3)_3$ und 90 ml THF [25]] unter N_2-Strom zugetropft. Hierauf wird 1 Stde. gerührt und mit 200 ml H_2O verdünnt. Nach Neutralisation mit verd. CH_3COOH wird im Vak. auf die Hälfte eingeengt und mit $CHCl_3$ ausgeschüttelt. Das nach Trocknen und Abdampfen des $CHCl_3$ zurückbleibende Öl wird in CH_3OH gelöst und nach Zusatz von 500 mg 20proz. Pd—C-Katalysator hydriert. Das so erhaltene Produkt wird, wie beschrieben, zum Triacetat (VII) acetyliert. Ausb. 5,1 g (42,5% d. Th.).

Spaltung von VI mit Na in flüss. NH_3

1 g (VI) wird in 250 ml flüss. NH_3 gelöst (Edelstahlautoklav) und portionenweise mit 1,5 g Na versetzt. Nach 60stdg. Stehen bei Zimmertemp. wird der NH_3 durch das Ventil abgelassen, das $NaNH_2$ mit Alkohol zersetzt, mit H_2SO_4 angesäuert und mit Äther extrahiert.

Papierchromatogramm (S&S 2043b) Äthanol-konz. NH_3 (9:1) aufsteigend. R_F der Flecken 0,66, 0,85, 0,91. R_F von VI 0,63, 0,70.

Spaltung des Fichtenholzes mit Na in flüss. NH_3

Extrahiertes (Benzol-Äther), fein gemahlenes und über P_2O_5 getrocknetes Holz (10 g) wird mit 300 ml flüss. NH_3 und 5 g Na wie oben versetzt. Der Autoklav wird 7 Tage bei Zimmertemp. stehen gelassen (gelegentliches Umschütteln). Aufarbeitung wie oben.

Der ölige phenolische Rückstand wurde im Hochvak. destilliert (0,05 Torr, 100 –180°) und lieferte 291 mg Substanz. Papierchromatogramm:

R_F in EtOH—NH_3 (9:1):	0,84	0,90.
n-BuOH—Py—H_2O (15:1:1):	0,82	0,89.

Die R_F-Werte von Guajacylpropanol-(2) (X) und Dihydroeugenol (XI) in den beiden Lösungsmitteln betragen 0,85 und 0,91 bzw. 0,83 und 0,90. Bei tiefer Temperatur (— 30°, 60 Stdn.) wurden analoge Resultate erhalten. Die Ausb. an flüchtigen Substanzen war höher (4,5% der eingesetzten Holzmenge).

Wäßrige Hydrolyse von VI

36 mg (VI) wurden in 3 ccm H_2O und 1 ccm Äthanol am H_2O-Bad zur Lösung gebracht. Mit einigen Tropfen CH_3COOH und NH_3 gekocht und 1 Stde. auf 175° im Edelstahlmikroautoklaven erwärmt. Nach Abkühlen mit 5 ml H_2O versetzt, vom ausfallenden Niederschlag zentrifugiert, nach weiterer H_2O-Zugabe fällt nochmals etwas aus (zentrifugiert). Dann wird mit $NaHCO_3$ auf pH 7 gestellt (Trübung zentrifugiert) und die klare hellgelbe Lösung mit Äther extrahiert. Der Ätherextrakt wird mit Na_2SO_4 getrocknet, abgedampft, in Äthanol aufgenommen (2 ml) und filtriert.

S&S 2043b wurde am Start mit je 2 -30 cmm dieser 1proz. alkohol. Lösung versetzt. Lösungsmittelgemisch Benzol-Benzin (Sdp. 110° C) —H_2O—CH_3OH (50:50:50:1) absteigend 4 Stdn. (45 cm Laufstrecke). Anfärbung mit *Denis-Folin* oder im Falle des Coniferylaldehyds auch mit Phloroglucin/HCl. Resultat siehe theoret. Teil.

---

[25] *C. Brown* und *E. J. Mead*, J. Amer. Chem. Soc. **75**, 6263 (1953); *St. H. Webster* und *L. M. Dennis*, J. Amer. Chem. Soc. **55**, 3233 (1933); *G. Chon*, Pharm. Zbl. **52**, 480 (1911); *J. Goubeau* und *U. Böhm*, Z. anorg. allg. Chem. **266**, 168 (1951).

Sulfitierung und alkalische Hydrolyse von Guajacylglycerin-β-guajacyläther (VI) und dessen Triacetat (VII)

500 mg (VI) wurden mit 0,7 g NaOH in 50 ml Wasser gelöst, 2,5 g SO_2 eingeleitet, wobei der Äther wieder unter Gelbfärbung als Öl ausfiel, die heterogene Mischung quantitativ in ein Bombenrohr gebracht und während 4 Stdn. bei 130—135° Luftbadtemp. unter Schütteln gelöst. Die schwach gelbe, klare Lösung wurde unter Durchleiten von reinem N_2 bei 80° unter Rückfluß vom überschüssigen SO_2 befreit, sodann 12 g NaOH zugefügt und nun unter Konstanthalten des Flüssigkeitsvolumens durch 8 Stdn. bei einer Badtemp. von 140° destilliert (N_2-Strom). Bei konstanter Destillationsgeschwindigkeit wurden in 8 Stdn. 200 ml Destillat gesammelt. Nach 2, 4, 6 und 8 Stdn. wurde das jeweils vorhandene Destillat (50 ml) mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin versetzt (2 g Hydrazin mit 50 ml Schwefelsäure in 1 l Wasser) und das erhaltene Hydrazon isoliert. Nach 2 Stdn. waren 69,8 mg, nach 4 Stdn. 112,2 mg, nach 6 Stdn. 149,6 mg und nach 8 Stdn. 169,9 mg Hydrazon ausgefallen, entsprechend einer Ausbeute an Acetaldehyd, von 19,9%, 32,1%, 42,7% und 48,5% der Theorie. Das so erhaltene Produkt wurde aus Äthanol umkristallisiert und durch Schmp. und Misch-schmp. (168,5—169,5° unkorr.) als 2,4-Dinitrophenylhydrazon des Acetaldehyds identifiziert (Papierchromatogramm zur weiteren Identifizierung). Der alkalische Destillationsrückstand wurde neutralisiert und sodann mit Äther extrahiert, der zur Trockene eingedampfte Extrakt mit heißem Wasser aufgenommen, filtriert und mit m-Nitrobenzhydrazid in der Siedehitze bei pH 5 gefällt. Das kristallinische Fällungsprodukt (324,0 mg mit 9,00% CH_3O, statt 9,83% CH_3O des reinen Hydrazons) wurde aus Methanol umkristallisiert und durch Schmp. und Mischschmp. als Vanillin-m-nitrobenzhydrazon identifiziert: Somit betrug die molare Ausb. an Vanillin 60,2% d. Th. (berechnet auf Grund des Methoxylgehaltes) und die Ausb. an Acetaldehyd etwa 48,5% d. Th.

Ein Versuch der alkalischen Hydrolyse von *nicht* sulfitiertem Triacetat (VII) ergab unter sonst gleichen Bedingungen keinen wasserdampfflüchtigen Aldehyd und auch keinen Phenolaldehyd. In allen Reaktionsprodukten konnte keine Substanz, die mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin reagierte, nachgewiesen werden. Somit war kein Vanillin und kein Acetaldehyd durch diese Hydrolyse entstanden. Das Triacetat VII wird unter den Bedingungen der alkal. Hydrolyse vermutlich quantitativ verseift, wie die Isolierung von mehr als 80% d. Th. an Essigsäure zeigte.

Der Österreichischen Gesellschaft für Holzforschung danken wir für die großzügige Unterstützung dieser Arbeit.

Konstitution und physikalische Eigenschaften von Äthern, 3. Mitt.:[1]

Über Äther vom Typ $n\text{-}C_4H_9—(O—CH_2—CH_2)_n—OR$ und $i\text{-}C_4H_9—(O—CH_2—CH_2)_n—OR$

Von

R. Riemschneider und **P. Groß**

Aus der Freien Universität Berlin-Dahlem[2]

(Eingegangen am 13. August 1959)

Zur Untersuchung des Viskositäts-Temperatur-Verhaltens wurden weitere 23 gemischte Diäther des Äthylenglykols und Diäthylenglykols, und zwar vier homologe Reihen, dargestellt, deren Arbeitsvorschriften und physikalische Eigenschaften mitgeteilt werden.

Die Mono-n-butyläther des Äthylenglykols und Diäthylenglykols lassen sich durch Umsetzung einer Lösung des Alkoholates des entsprechenden Diols in überschüssigem Diol mit n-Butylbromid gewinnen. Mit i-Butylbromid liefert die gleiche Reaktion nur geringe Mengen, etwa 25%, des entsprechenden Monoäthers, wobei große Mengen Isobutylen entweichen. Für die Darstellung der Mono-iso-butyläther zogen wir daher die Umsetzung von Isobutylalkoholat in überschüssigem Isobutanol mit Äthylenchlorhydrin vor. Bei dieser Reaktion entstehen die Mono-iso-butyläther des Äthylenglykols und Diäthylenglykols gleichzeitig.

Die Alkoholate der Monoäther, dargestellt mit Natriumstaub in siedendem Diäthyläther, liefern mit n-Alkylbromiden der C-Zahl von 7 bis 12 die gesuchten Diäther: Exper. Teil, Tab. 3.

Die Bestimmung der kinematischen Viskosität ν der 23 synthetisierten Diäther erfolgte mit einem Freifluß-Viskosimeter nach *H. Umstätter* (DIN-Entwurf 53016) unter Beachtung der Fehlerquellen (DIN-Entwurf

[1] 2. Mitt. dieser Reihe, Mh. Chem. **90**, 510 (1959); 1. Mitt., Dtsch. Bundes-Pat. Anm. R 19374 IVc/23c vom 3. 8. 1956.

[2] Anschrift für den Schriftverkehr: Prof. Dr. *R. Riemschneider*, Berlin-Charlottenburg 9, Bolivarallee 8.

Tabelle 1. Meßwerte der Äther vom Typ n-C_4H_9—O—CH_2—CH_2—O—R

R							R					
n-C_7H_{15}	T [°K]	291,1	308,2	324,8	341,8	359,4	n-$C_{10}H_{21}$	T [°K]	290,6	308,1	324,3	343,1	360,7
	ν [cSt]	2,903	2,113	1,626	1,293	1,040		ν [cSt]	4,902	3,228	2,447	1,857	1,461
n-C_8H_{17}	T [°K]	291,6	308,2	326,2	342,2	358,7	n-$C_{11}H_{23}$	T [°K]	289,2	307,1	324,8	344,3	360,5
	ν [cSt]	3,391	2,431	1,809	1,442	1,206		ν [cSt]	5,982	3,875	2,795	2,034	1,699
n-C_9H_{19}	T [°K]	285,8	—	—	—	364,2	n-$C_{12}H_{25}$	T [°K]	290,2	308,3	325,3	342,8	361,4
	ν [cSt]	4,540	—	—	—	1,250		ν [cSt]	6,816	4,334	3,115	2,400	1,896

Tabelle 2. Meßwerte der Äther vom Typ X—R

R	X = —O—CH_2—CH_2—O—i-C_4H_9		X = —O—(CH_2—CH_2—O)$_2$—i-C_4H_9		X = —O—(CH_2—CH_2—O)$_2$—n-C_4H_9	
	T [°K]	ν [cSt]	T [°K]	ν [cSt]	T [°K]	ν [cSt]
n-C_7H_{15}	361,4	0,986	—	—	366,1	1,288
	291,5	2,787	—	—	291,0	4,595
n-C_8H_{17}	364,2	1,089	365,7	1,381	366,0	1,430
	292,0	3,304	289,7	5,324	289,7	5,556
n-C_9H_{19}	365,0	1,207	363,7	1,575	366,4	1,563
	291,6	3,999	290,0	6,102	291,3	6,219
n-$C_{10}H_{21}$	366,1	1,349	361,4	1,831	366,4	1,722
	290,7	4,874	289,7	7,382	291,1	7,175
n-$C_{11}H_{23}$	364,5	1,562	364,3	1,944	366,2	1,902
	290,0	5,859	290,7	8,204	290,5	8,474
n-$C_{12}H_{25}$	365,0	1,706	363,7	2,145	365,1	2,133
	290,7	6,717	290,1	9,528	290,8	9,743

Tabelle 3. Die synthetisierten Diäther des Äthylenglykols und Diäthylenglykols

Formel	Ausbeute g	Ausbeute %	Sdp. °C/mm Hg	n_D^{20}	Elementaranalyse C Ber.	Elementaranalyse C Gef.	Elementaranalyse H Ber.	Elementaranalyse H Gef.
i-C_4H_9—O—CH_2—CH_2—O—n-C_7H_{15}	26	60	99/1,8	1,4228	72,2	71,6*	13,0	13,0
—n-C_8H_{17}	28	61	111/1,5	1,4253	73,0	72,8	13,1	13,6
—n-C_9H_{19}	30	62	120/1,3	1,4285	73,7	73,7	13,2	13,3
—n-$C_{10}H_{21}$	29	56	134/1,8	1,4307	74,3	73,8*	13,3	13,3
—n-$C_{11}H_{23}$	34	63	146/1,8	1,4332	74,9	74,9	13,3	13,1
—n-$C_{12}H_{25}$	34	59	154/1,5	1,4351	75,4	75,6	13,4	13,8
n-C_4H_9—O—CH_2—CH_2—O—n-C_7H_{15}	25	58	104/1,8	1,4253	72,2	72,3	13,0	13,1
—n-C_8H_{17}	24	52	115/1,6	1,4279	73,0	72,4*	13,1	13,0
—n-C_9H_{19}	26	53	127/1,6	1,4307	73,7	73,6	13,2	13,2
—n-$C_{10}H_{21}$	31	60	141/1,9	1,4332	74,3	74,3	13,3	13,4
—n-$C_{11}H_{23}$	32	59	151/1,4	1,4354	74,9	75,0	13,3	13,4
—n-$C_{12}H_{25}$	36	63	164/1,9	1,4370	75,4	75,4	13,4	13,4
n-C_4H_9—O—(CH_2—CH_2O)$_2$—n-C_7H_{15}	25	48	132/0,9	1,4318	69,1	68,6*	12,4	12,6
—n-C_8H_{17}	34	62	143/0,9	1,4339	70,0	69,8	12,5	12,4
—n-C_9H_{19}	26	45	153/0,9	1,4360	70,7	70,4	12,6	12,8
—n-$C_{10}H_{21}$	24	40	160/0,9	1,4377	71,4	70,9*	12,7	12,7
—n-$C_{11}H_{23}$	29	45	170/0,9	1,4394	72,1	72,0	12,7	12,8
—n-$C_{12}H_{25}$	28	42	181/0,9	1,4410	72,6	72,3	12,8	13,0
i-C_4H_9—O—(CH_2—CH_2O)$_2$—n-C_8H_{17}	28	51	150/2,5	1,4319	70,0	69,7*	12,5	12,5
—n-C_9H_{19}	27	47	160/2,5	1,4339	70,7	70,6	12,6	12,7
—n-$C_{10}H_{21}$	32	53	164/1,5	1,4360	71,4	71,5	12,7	12,7
—n-$C_{11}H_{23}$	31	49	175/2,3	1,4378	72,1	71,9	12,7	12,9
—n-$C_{12}H_{25}$	33	50	181/1,2	1,4390	72,6	72,6	12,8	12,9

53012)[3]: Tab. 1 und 2. Nachdem an einer der homologen Reihen die Gültigkeit einer von *H. Umstätter* angegebenen Formel

$$ar \sin h \ln \nu = a - n \ln T \quad \text{(DIN 51563)}$$

für diese Stoffklasse geprüft war (Tab. 1), sind für die übrigen Äther nur jeweils zwei Wertepaare der kinematischen Viskosität ν und der absol. Temperatur T als Mittelwerte aus je drei Messungen bestimmt worden. Bei diesem Meßverfahren werden grobe Fehlmessungen sofort erkannt.

Experimenteller Teil[3]

1. *Die Mono-n-butyläther des Äthylenglykols und Diäthylenglykols:* Eine Lösung von 1 Mol Na in 3 Mol des entsprechenden Diols wird mit n-Butylbromid versetzt und 5 Stdn. auf einem Ölbad von 125° am Rückfluß gekocht. Man verdünnt mit soviel Wasser, wie zur Lösung des abgeschiedenen NaBr nötig ist, äthert aus und trocknet den Ätherauszug mit Na_2SO_4. Die Destillation des Ätherauszuges im Vak. liefert den entsprechenden Glykoläther in ca. 85proz. Ausb.

Mono-n-butyläther des Äthylenglykols: $Sdp._4 = 50°$, $Sdp._{760} = 171°$.
Mono-n-butyläther des Diäthylenglykols: $Sdp._{1,2} = 94°$, $Sdp._{11} = 112—114°$.

2. *Die Mono-iso-butyläther des Äthylenglykols und Diäthylenglykols:* In 0,6 l Isobutylalkohol werden 46 g (2 Mol) Na gelöst, zuletzt unter Kochen am Rückfluß. Man versetzt mit 170 g Äthylenchlorhydrin und erwärmt auf dem Wasserbad bis zum Ende der Reaktion. Nach Absaugen des abgeschiedenen NaCl und Abdestillieren des überschüssigen Isobutylalkohols wird mit wenig Wasser verdünnt und wie oben aufgearbeitet. Durch mehrmaliges Fraktionieren im Vak. lassen sich die Monoäther von Äthylenglykol und Diäthylenglykol als konstant siedende Fraktionen gewinnen. Ferner fällt noch eine Zwischenfraktion beider Äther und im Nachlauf eine kleine Menge höherer Monoäther an.

Mono-iso-butyläther des Äthylenglykols: 49,5 g = 21%, $Sdp._{13} = 61°$, $Sdp._{20} = 67°$.
Mono-iso-butyläther des Diäthylenglykols: 29 g = 18%, $Sdp._{13} = 111$ bis $114°$, $Sdp._{1,2} = 81°$.

3. *Diäther des Äthylenglykols und Diäthylenglykols:* Man trägt in 150 ml absol. Diäthyläther 4,5 g Na-Staub ein, gibt 0,2 Mol Monoäther dazu und kocht, sobald die Gasentwicklung nachläßt, unter Rühren auf dem Wasserbad, bis der Rest des Na gelöst ist. Dann werden 0,2 Mol n-Alkylbromid zugefügt, der Äther wird abdestilliert und der Rückstand 3 Stdn. auf siedendem Wasserbad erhitzt. Reagiert ein Tropfen der Mischung, mit Wasser versetzt, nicht mehr alkalisch, so fügt man Wasser bis zum Lösen des NaBr hinzu, trennt den Diäther ab, wäscht mit Wasser, trocknet mit Natriumsulfat und fraktioniert zweimal. Ist der synthetisierte Äther nicht sehr viskos, so ist ein Aufnehmen in Diäthyläther unnötig. Äther, deren Analysenergebnisse mit * gekennzeichnet sind, wurden vor der Vermessung und der Bestimmung des Brechungsindex noch zweimal fraktioniert.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft sei für die Förderung der vorliegenden Arbeit bestens gedankt.

[3] Vgl. auch 2. Mitt. dieser Reihe[1].

Synthese einiger Allylglykoläther[1]

Von

R. Riemschneider und **H. J. Kötzsch**

Aus der Freien Universität Berlin-Dahlem[2]

Mit 1 Abbildung

(Eingegangen am 13. August 1959)

Es wird über die Darstellung einiger Mono- und Diallyläther von Äthylenglykolen sowie über eine einfache Darstellungsmethode des Diallyläthers berichtet.

Für stereochemische Untersuchungen[3] haben wir den Diallyläther und einige Mono- und Diallyläther von Äthylenglykolen synthetisiert. Zur Darstellung der Glykolmonoallyläther (Tab. 1, lfd. Nr. 2—5) gingen wir von Glykolen (Mono-, Di-, Tri- und Tetraäthylenglykol) aus, deren Mono-Na-alkoholate mit Allylbromid umgesetzt wurden. Die Glykole dienten gleichzeitig als Lösungsmittel. *Palomaa*[4] verwendete zur Synthese des Äthylenglykol-monoallyläthers ebenfalls Allylbromid und zeigte, daß Allylchlorid und -jodid für diese Reaktionen weniger brauchbar sind, da bei ihrem Zusammentreffen mit der Na-Glykolat-Lösung hauptsächlich Halogenwasserstoff abgespalten wird und die gewünschte Ätherbildung nur in geringem Umfange eintritt. Diese Beobachtung konnten wir bestätigen, fanden aber, daß auch Allylbromid in geringerem Maße zu dieser unerwünschten Reaktion neigt; das gebildete Propin konnten wir nachweisen. Nach *Berlin* und Mitarbeitern[5] soll sich für die Herstellung von

---

[1] 4. Mitt. der Reihe „Über Konstitution und Eigenschaften von Äthern". — 3. Mitt., Mh. Chem. **90**, 783 (1959); 2. Mitt., Mh. Chem. **90**,510 (1959); 1. Mitt., Dtsch. Bundes Patentanm. R 19374 IVc/23c vom 3. 8. 1956.

[2] Anschrift für den Schriftverkehr: Prof. Dr. *R. Riemschneider*, Berlin-Charlottenburg 9, Bolivarallee 8.

[3] *R. Riemschneider* und *H. J. Kötzsch*, Mh. Chem. **91** (1960), im Druck.

[4] *M. H. Palomaa*, Ber. dtsch. chem. Ges. **42**, 3877 (1909).

[5] *A. A. Berlin, A. K. Dabagowa* und *E. F. Rodionowa*, Samml. Ber. allgem. Chem. (russ.) **2**, 1560 (1953).

Mono-, Di- und Triäthylenglykol-monoallyläther nach der gleichen Methode auch Allylchlorid eignen.

Die Monoallyläther wurden durch Bromzahlbestimmung und Überführung in ihre Addukte mit Hexachlor-cyclopentadien[3] charakterisiert.

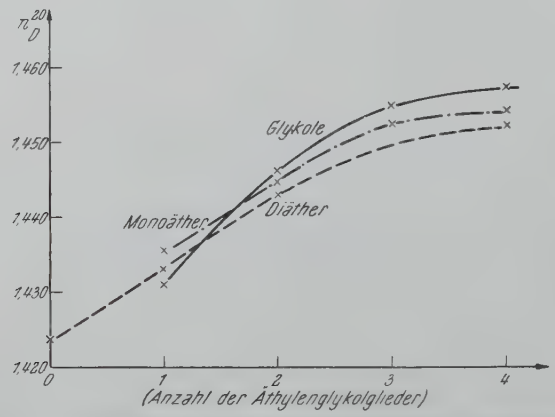


Abb. 1. Abhängigkeit der Brechungsindices der Glykolallyläther sowie der Glykole von der Kettenlänge

Ihre Brechungsindices zeigen mit zunehmendem Molekulargewicht ein flacheres Ansteigen als die Brechungsindices der freien Äthylenglykole:

Tabelle 1. Die synthetisierten Allyläther

Lfd. Nr.	Allyläther	Summenformel	Ausbeute %*	Sdp. (° C/mm Hg)	n_D^{20}
1	Diallyläther	$C_6H_{10}O$	94	94°/758	1,4240
2	Äthylenglykol-monoallyläther	$C_5H_{10}O_2$	100	159°/761	1,4358
3	Diäthylenglykol-monoallyläther	$C_7H_{14}O_3$	88	106°/10	1,4446
4	Triäthylenglykol-monoallyläther	$C_9H_{18}O_4$	60—74	92—93°/0,4	1,4524
5	Tetraäthylenglykol-monoallyläther	$C_{11}H_{22}O_5$	24	99—101°/0,2	1,4538
6	Äthylenglykol-diallyläther	$C_8H_{14}O_2$	89	104°/110	1,4329
7	Diäthylenglykol-diallyläther	$C_{10}H_{18}O_3$	67	99—101°/10	1,4431
8	Tetraäthylenglykol-diallyläther	$C_{14}H_{26}O_5$	6	138—139°/0,8	1,4520

* Bez. auf Allylbromid bzw. 2,2'-Dichlor-diäthyläther.

Abb. 1. Umsetzungen mit Phenylisocyanat und Triphenylchlormethan in Pyridin[6] führten nicht zu kristallisierten Derivaten.

[6] *M. K. Seikel* und *E. H. Huntress*, J. Amer. Chem. Soc. **63**, 593 (1941).

Aus den Glykol-monoallyläthern wurden die entsprechenden Glykol-diallyläther (Tab. 1, lfd. Nr. 6—8) synthetisiert, indem in Ätherlösung mit K-Staub das K-Alkoholat hergestellt und dieses mit Allylbromid bzw. 2,2'-Dichlordiäthyläther[7] umgesetzt wurde. Wegen ihrer sehr leichten Löslichkeit in Äther und ihrer Reaktionsfreudigkeit gegenüber den Halogenverbindungen erwies sich die Verwendung der K-Alkoholate als günstiger. Bei Versuchen mit Na-Staub fiel das sich bildende Na-Alkoholat aus der schnell gesättigten Ätherlösung aus, die Reaktion kam zum Stillstand, und es traten Ätherspaltungen ein. Geringe Mengen KJ begünstigen die Ätherbildung bei der Reaktion von Chlorverbindungen mit Alkoholaten und wurden bei den Umsetzungen von 2,2'-Dichlor-diäthyläther mit Erfolg verwendet.

Die Bromzahlbestimmungen der gewonnenen Glykol-diallyläther zeigten gute Übereinstimmung mit den berechneten Werten. Auch die in erwarteter Form entstandenen Addukte aus 1 Mol Glykol-diallyläther mit je 2 Mol Hexachlor-cyclopentadien[3] bestätigen ihre Identität. Die Brechungsindices der Diallyläther steigen mit zunehmendem Molekulargewicht weniger an als die Brechungsindices der freien Äthylenglykole: Abb. 1.

Der Diallyläther (Tab. 1, lfd. Nr. 1) wurde nach einem anderen Verfahren, und zwar — in Anlehnung an die Bildung von Phenolallyläthern[8] — aus Allylalkohol und Allylbromid in Gegenwart von K_2CO_3 in Aceton-lösung hergestellt. Diese Methode versagte mit Äthylenglykol-mono-allyläther als Hydroxylträger.

Experimenteller Teil[9]

Diallyläther (Tab. 1, lfd. Nr. 1): Zu 17,5 g K_2CO_3 und einer Lösung von 14,5 g Allylalkohol in 100 ccm Aceton wurden unter Rühren in 30 Min. bei Rückflußtemp. 31 g Allylbromid zugetropft und das Gemisch 36 Stdn. lang unter Rühren am Sieden gehalten. Nach Abfiltrieren von festem KBr und Waschen mit wenig Äther wurde das Filtrat zweimal über eine 20 cm-*Widmer*-spirale destilliert: 22 g Diallyläther vom Sdp. 94°[10].

$C_6H_{10}O$ (98,14). Bromzahl: Ber. 325,5. Gef. 324,8.

Monoallyläther von Glykolen

Äthylenglykol-monoallyläther (Tab. 1, lfd. Nr. 2): 270 g Äthylenglykol (Sdp.$_{10}$ 92°, $n_D^{20} = 1{,}4312$) wurden in einem 500 ccm-Kolben mit 40 ccm absol. Toluol überschichtet. Im Verlaufe von 6 Stdn. wurden 16 g Na in vier Portionen in den Kolben gegeben. Dann wurden weitere 7 g Na auf einmal

[7] *L. H. Cretcher* und *W. H. Pittenger*, J. Amer. Chem. Soc. **47**, 164 (1925).
[8] *Ch. D. Hurd* und *C. N. Webb*, J. Amer. Chem. Soc. **58**, 941 (1937).
[9] Vgl. auch 2. und 3. Mitt. dieser Reihe, l. c. Fußnote 1.
[10] Sdp. 94,3° nach *H. Biltz* und *A. Beck*, J. prakt. Chem. [2] **118**, 221 (1928). Sdp. 94° nach *G. M. D. Bennett* und *W. G. Philip*, J. Chem. Soc. [London] **1928**, 1930.

zugesetzt, der Kolben langsam bis zum Schmelzen des Na erwärmt und öfters umgeschüttelt, bis sich alles Na gelöst hatte (nach ca. 2 Stdn.). Nach dem Abkühlen des Reaktionsgemisches wurde das überstehende Toluol abgegossen und der Kolbeninhalt zweimal mit absol. Äther gewaschen. Anschließend wurden bei 71—72° Innentemperatur in 3 Stdn. 122 g Allylbromid hinzugetropft, nach dem Verschwinden der Allylbromid-schicht noch 1 Stde. bei 110° gehalten und dann im Wasserstrahlpumpenvak. langsam abdestilliert. Reinigung durch zweimalige Destillation über einer 20 cm-*Widmer*spirale: 101,5 g Äthylenglykol-monoallyläther vom Sdp. 159°[11, 12], Ausb. praktisch quantitativ.

$C_5H_{10}O_2$ (102,13). Bromzahl: Ber. 156,3. Gef. 156,9.

Diäthylenglykol-monoallyläther (Tab. 1, lfd. Nr. 3): 250 g Diäthylenglykol (Sdp.$_{10}$ 147°, n_D^{20} = 1,4460) wurden mit 60 ccm absol. Toluol überschichtet. Im Verlaufe von 6 Stdn. wurden 9 g Na in kleinen Portionen in den Kolben gegeben. Dann wurden weitere 2,5 g Na zugesetzt und wie oben weitergearbeitet. Innerhalb 2 Stdn. wurden bei 72° 62 g Allylbromid zugetropft und dann 2 Stdn. bei 110° gehalten. Aufarbeitung wie vorstehend beschrieben: 65 g (88%) Monoäther vom Sdp.$_{10}$ 106°[13].

$C_7H_{14}O_3$ (146,18). Ber. C 57,5, H 9,7. Gef. C 57,5, H 9,8.
Bromzahl: Ber. 109,1. Gef. 109,2.

Triäthylenglykol-monoallyläther (Tab. 1, lfd. Nr. 4): 210 g Triäthylenglykol (Sdp.$_{0,2}$ 118°, n_D^{20} = 1,4548) wurden mit 7,7 g Na vereinigt und 7 Stdn. bei Zimmertemp. gerührt. Auf dem Ölbad bei 80° ging bei weiterem 2stdg. Rühren alles Na in Lösung. Bei 71—72° wurden dann in 2 Stdn. 41 g Allylbromid zugetropft, wobei schwache Gasentwicklung zu beobachten war. (Das entstandene Propin wurde in einem Parallelversuch mit Hilfe eines schwachen N_2-Stromes in eine mit einer Br_2-Lösung in CCl_4 gefüllte Vorlage übergeführt und als 1,1,2,2-Tetrabrompropan vom Sdp.$_{18}$ 116—117° und n^{20} = 1,6166[14] identifiziert). Nach Verschwinden der schwach siedenden Allylbromidschicht wurde noch 3 Stdn. auf 120° erwärmt und wie oben aufgearbeitet: 33 g (63%) Monoäther vom Sdp.$_{0,4}$ 92—93°[15].

$C_9H_{18}O_4$ (190,23). Ber. C 56,7, H 9,5. Gef. C 56,9, H 9,1.
Bromzahl: Ber. 84,0. Gef. 83,7.

Tetraäthylenglykol-monoallyläther (Tab. 1, lfd. Nr. 5): 200 g Tetraäthylenglykol (Sdp.$_{0,2}$ 132°, n_D^{20} = 1,4568) und 6 g Na wurden 7 Stdn. gerührt, dann auf 80° erwärmt, wobei sich unter weiterem Rühren innerhalb 2 Stdn. alles Na löste. Bei 71—72° wurden in 2 Stdn. 32 g Allylbromid zugetropft. Diese Temp. wurde 1 Stde. gehalten, dann langsam auf 120° gesteigert und weitere 2 Stdn. gehalten. Nach Aufarbeitung wie oben wurden 14 g Tetraäthylenglykol-monoallyläther vom Sdp.$_{0,2}$ 99—101° erhalten (daneben 19 g Diäthylenglykol-monoallyläther).

$C_{11}H_{22}O_5$ (234,29). Ber. C 56,3, H 9,5. Gef. C 56,7, H 9,5.
Bromzahl: Ber. 68,2. Gef. 68,4.

---

[11] Sdp.$_{735,4}$ 158,8—159° nach *Palomaa*, l. c. Fußnote 4.
[12] Sdp. 159°, n_D^{20} 1,4355 nach *Berlin*, l. c. Fußnote 5.
[13] Sdp.$_2$ 98—101°, n_D^{20} 1,4440 nach *Berlin*, l. c. Fußnote 5.
[14] Sdp.$_{17,5-20}$ 121—123°, n_D^{20} 1,6142 nach *N. J. Demjanow* und *M. Dojarenko*, Ber. dtsch. chem. Ges. **56**, 2207 (1923).
[15] Sdp.$_2$ 115—118°, n_D^{20} 1,4530 nach *Berlin*, l. c. Fußnote 5.

Diallyläther von Glykolen

Äthylenglykol-diallyläther (Tab. 1, lfd. Nr. 6): Zu einer Suspension von 19,5 g K-Staub in 200 ccm absol. Äther wurde im Verlauf von 4 Stdn. unter Rühren bei 0° eine Lösung von 56 g Äthylenglykol-monoallyläther in 60 ccm absol. Äther zugetropft. Zu der klaren Lösung wurden innerhalb 30 Min. 61 g Allylbromid gegeben, wobei sich unter sofortigem Aufsieden des Äthers KBr abschied. Nach weiterem 2stdg. Kochen unter Rühren und Stehenlassen über Nacht wurde vom ausgeschiedenen KBr abgesaugt, mit wenig Äther nachgewaschen und der Äther abdestilliert. Zweimalige Destillation über eine 20 cm-*Widmer*spirale ergab 63 g reinen Diäther vom $Sdp._{110}$ 104°.

$C_8H_{14}O_2$ (142,19). Ber. C 67,6, H 9,9. Gef. C 67,6, H 10,0.
Bromzahl: Ber. 224,7. Gef. 224,1.

Diäthylenglykol-diallyläther (Tab. 1, lfd. Nr. 7): Zu 16,4 g K-Staub in 150 ccm absol. Äther wurde innerhalb 3 Stdn. unter Rühren eine Lösung von 25,5 g Allylalkohol in 80 ccm absol. Äther zugetropft. Es trat sofort lebhafte H_2-Entwicklung ein und der Äther begann heftig zu sieden. Nach Beendigung der Zugabe wurde noch 1 Stde. lang bei Raumtemp. weitergerührt, bis sich alles K gelöst hatte. In die schwachgelbe klare Lösung wurden zwei Kristalle KJ gegeben, bei Raumtemp. innerhalb 30 Min. eine Lösung von 28,6 g 2,2'-Dichlor-diäthyläther in 30 ccm absol. Äther unter Rühren eingetropft und das Gemisch 1 Stde. lang auf dem Wasserbad gekocht. Starke KCl-Ausscheidung trat jedoch erst nach Erwärmung auf 60° und Abdestillieren des Äthers ein. Nach 2stdg. Rühren bei 60° wurde mit 130 ccm Wasser versetzt und viermal mit je 50 ccm Äther extrahiert. Die Ätherphase wurde mit Na_2SO_4 getrocknet und der Äther abgedampft. Zweimalige Destillation über eine 20 cm-*Widmer*spirale ergab 25 g reinen Diäther vom $Sdp._{10}$ 99—101°.

$C_{10}H_{18}O_3$ (186,24). Ber. C 64,5, H 9,7. Gef. C 64,2, H 9,6.
Bromzahl: Ber. 171,6. Gef. 171,0.

Tetraäthylenglykol-diallyläther (Tab. 1, lfd. Nr. 8): 8 g K-Staub wurden in 150 ccm absol. Äther suspendiert. Anschließend wurde bei 0° innerhalb 2 Stdn. unter Rühren eine Lösung von 23 g Äthylenglykol-monoallyläther in 30 ccm absol. Äther zugetropft. Nach völliger Auflösung des K wurden der klaren Lösung zwei Kristalle KJ zugesetzt und unter Rückfluß auf dem Wasserbad unter Rühren eine Lösung von 28 g 2,2'-Dichlor-diäthyläther in 30 ccm absol. Äther innerhalb 30 Min. eingetropft, der Äther abdestilliert und die Temperatur auf 60° gesteigert, wobei sich langsam KCl abschied. Nach weiteren 2 Stdn. wurde mit 150 ccm Wasser versetzt und fünfmal mit Ätherportionen zu je 50 ccm ausgeäthert. Die Ätherphase wurde mit Na_2SO_4 getrocknet und der Äther abgedampft. Bei der fraktionierten Destillation in einer Apparatur mit *Vigreux*-kolonne und Kapillarbrücke wurden 26 g Vorläufe ($Sdp._{12}$ 56—112°) und 3 g reiner Tetraäthylenglykol-diallyläther vom $Sdp._{0,8}$ 138—139° neben geringen Mengen von Fraktionen mit ähnlichen Siedepunkten und Brechungsindices erhalten.

$C_{14}H_{26}O_5$ (274,35). Ber. C 61,2, H 9,4. Gef. C 60,9, H 8,9.
Bromzahl: Ber. 116,4. Gef. 115,8.

Den Chemischen Werken Hüls A. G. sei an dieser Stelle für die freundliche Überlassung von Glykolen bestens gedankt.

Organische Verbindungen des Phosphors, 2. Mitt.:*

Über die stufenweise Alkylierung primärer Phosphine

Von

F. Pass, E. Steininger und **H. Schindlbauer**

Aus dem Institut für chemische Technologie organischer Stoffe an der Technischen Hochschule in Wien

(Eingegangen am 17. September 1959)

Es wird über den Austausch der Wasserstoffatome am Phosphor in primären Phosphinen durch Natrium berichtet. Die unterschiedliche Reaktionsgeschwindigkeit, mit der dieser Austausch für die beiden Wasserstoffatome verläuft, eröffnet die Möglichkeit einer stufenweisen Reaktionsführung, bei der in einer ersten Austauschreaktion vorwiegend nur ein Wasserstoff durch Metall ersetzt wird. Bei der präparativen Durchführung bietet die Verwendung von Na-Dispersionen die größten Vorteile, da damit die gewünschte Austauschstufe, an der Farbe des Reaktionsgemisches kenntlich, in sehr gut kontrollierbarer Weise erreichbar ist. Durch die Umsetzung derart hergestellter P—Na-Bindungen mit Alkyl- und Arylhalogeniden ist die Synthese sekundärer und tertiärer Phosphine mit ungleichen Liganden möglich geworden, die bisher überhaupt nicht oder nur unter größten Schwierigkeiten dargestellt werden konnten.

Wasserstoffatome, die an Phosphor gebunden sind, lassen sich durch Alkalimetallatome ersetzen, wie bereits mehrfach beschrieben worden ist[1–5]. Die Leichtigkeit, mit der dieser Austausch vor sich geht, ist von den übrigen Substituenten am Phosphor abhängig. Derartige Phosphor-

---

* 1. Mitt.: Mh. Chem. **90**, 148 (1959).

[1] *G. M. Kosolapoff*, Organophosphorus compounds Kap. 2/VI, Wiley & Sons, New York 1950.

[2] *R. J. Wagner* und *A. B. Burg*, J. Amer. Chem. Soc. **75**, 3869 (1953).

[3] *E. C. Evers*, J. Amer. Chem. Soc. **73**, 2038 (1951); *E. C. Evers, E. H. Street* und *S. L. Jung*, J. Amer. Chem. Soc. **73**, 5088 (1951).

[4] *K. Issleib* und *A. Tzschach*, Chem. Ber. **92**, 1118 (1959).

[5] *Ch. Walling*, USP 2 437 795 und 2 437 797 (1948).

Metallbindungen sind zur Umsetzung mit Alkylhalogeniden befähigt, wobei Phosphor-Kohlenstoffbindungen gebildet werden[1-3, 5-7].

Im Phosphorwasserstoff sind drei Wasserstoffatome gleichartig an Phosphor gebunden und es ist verständlich, daß der Austausch von nur einem Wasserstoffatom schwierig herbeizuführen ist und nur wenige Synthesemethoden dafür geeignet sind[2, 3, 6, 8]. Bei primären Phosphinen ist bereits ein organischer Rest an Phosphor gebunden, was einen erleichterten Austausch der restlichen Wasserstoffatome erwarten läßt, doch sind bisher keine Methoden bekanntgeworden, jenen stufenweise durchzuführen. Ein solcher stufenweiser Ersatz der Wasserstoffatome durch Alkalimetalle würde die Möglichkeit eröffnen, sekundäre und tertiäre Phosphine mit unterschiedlichen organischen Resten aufzubauen, für deren Synthese bisher nur zwei engbegrenzte Darstellungsweisen, nämlich die von *Bailey* und *Buckler*[9] durchgeführte, stufenweise Entbenzylierung von Phosphoniumsalzen oder die von *Kamai* und *Khismatullina*[10] berichtete thermische Spaltung von Phosphoniumsalzen mit ungleichen Liganden zur Verfügung standen.

Im Verlauf unserer Untersuchungen zeigte sich, daß in primären Phosphinen der Ersatz der beiden Wasserstoffatome am Phosphor durch Na mit verschiedener Geschwindigkeit verläuft und bei geeigneter Versuchsdurchführung stufenweise durchführbar ist. Auch Li und die anderen Alkalimetalle sollten in gleicher Weise reagieren, doch wurde dies im Rahmen der bisherigen Arbeiten noch nicht experimentell bestätigt; solche Untersuchungen sind erst zu einem späteren Zeitpunkt vorgesehen.

Bei Phenylphosphin setzt der Austausch bei Verwendung von Natriummetall in Drahtform oder kleinen Scheiben und Äther als Lösungsmittel bereits bei Raumtemperatur unter Wasserstoffentwicklung ein und verläuft selbst bei Na-Überschuß und siedendem Äther nur bis zur Mononatriumverbindung. Alkylphosphine hingegen gehen diese Umsetzung bei gleichen Reaktionsbedingungen nur sehr langsam ein und erfordern für die erste Austauschstufe Reaktionstemperaturen über dem Siedepunkt von Äthyläther zur Erzielung ausreichender Umsätze. In aliphatischen oder aromatischen Kohlenwasserstoffen als Lösungsmittel hat sich eine Reaktionstemperatur im Bereich von 50 bis 80° C für den Austausch eines Wasserstoffatomes als günstig erwiesen, die jeweils von dem eingesetzten primären Phosphin bestimmt wird. In diesem Unterschied der Reaktions-

---

[6] *N. Kreutzkamp*, Chem. Ber. **87**, 919 (1954).

[7] *W. Kuchen* und *H. Buchwald*, Angew. Chem. **69**, 307 (1957); Chem. Ber. **92**, 227 (1959).

[8] *H. Albers* und *W. Schuler*, Ber. dtsch. chem. Ges. **76**, 23 (1943).

[9] *W. J. Bailey* und *S. A. Buckler*, J. Amer. Chem. Soc. **79**, 3567 (1957).

[10] *G. Kamai* und *L. A. Khismatullina*, Zhur. Obshchei Khim. **26**, 3426 (1956); Chem. Abstr. **51**, 9512h (1957).

fähigkeit wird der Substituenteneinfluß deutlich, demzufolge der Phenylrest im Vergleich zu Alkylresten die stärkere Lockerung des Wasserstoffatomes in der P—H-Bindung bewirkt und demnach der Austausch gegen Na bei milderen Bedingungen verläuft. Unterschiede in der Reaktionsfähigkeit als Folge verschiedener Kettenlänge des Alkylrestes am Phosphor sind gering. Erst bei Reaktionstemperaturen von 90° C und darüber wird das zweite Wasserstoffatom am Phosphor austauschbar, da durch die Ausbildung der P—Na-Bindung eine Festigung der verbliebenen P—H-Bindung anzunehmen ist.

Das Arbeiten mit Na-Dispersion unter gutem Rühren hat nun den Vorteil, das reaktionsfähige feinverteilte Metall während des größten Teils der Reaktionsdauer mit einem Überschuß von Phosphin zur Reaktion bringen und den Reaktionsablauf an der Farbe der entstehenden Verbindung kontrollieren zu können. Bei dieser Arbeitsweise ist es sogar vorteilhaft, schon den Austausch des ersten Wasserstoffatomes bei Temperaturen vorzunehmen, bei denen bereits der Ersatz des zweiten Wasserstoffatomes eintritt, da gleichzeitig eine sich rasch einstellende Austauschreaktion nach

$$RPH_2 + 2\,Na \rightarrow RPNa_2 + H_2$$
$$RPNa_2 + RPH_2 \rightarrow 2\,RPHNa$$

verläuft, so daß stellenweise gebildete Di-natriumverbindung wieder in die Mono-natriumverbindung umgewandelt wird. Diese Austauschreaktion läßt erst bei Überschreiten der für den Ersatz eines Wasserstoffes erforderlichen Äquivalentmenge Na die Bildung der Di-natriumverbindung zu.

Die Möglichkeiten einer stufenweisen Lenkung des Austausches liegen somit einmal im Verhältnis von Natrium zur Anzahl der austauschbaren Phosphor-Wasserstoffbindungen, das bei der Verwendung von Natriumdispersion während der Reaktion kontrolliert einstellbar ist, und auch in deutlich unterschiedlichen Reaktionstemperaturen für die beiden Substitutionsstufen.

Im Gegensatz zur berichteten Reaktionsweise beim Wasserstoff-Natrium-Austausch erfolgt die Umsetzung der gebildeten Mono-natriumverbindung eines Alkylphosphins mit Alkylhalogeniden mit großer Leichtigkeit und guten Ausbeuten, während bei Arylphosphinen diese Umsetzung nur bei schärferen Bedingungen, mit längerer Reaktionszeit und in schlechter Ausbeute zu erzielen ist.

Die im folgenden berichteten Ergebnisse entsprechen keineswegs einer optimalen Versuchsführung, die noch bearbeitet wird. Ebenso sind Untersuchungen zur weiteren Klärung des Reaktionsverhaltens in beiden Reaktionsstufen, insbesondere des Substituenteneinflusses, noch im Gange, über die zu einem späteren Zeitpunkt berichtet werden wird.

Die durch stufenweisen Austausch bisher dargestellten sekundären

und tertiären Phosphine sind in Tab. 1 mit ihren Kennzahlen zusammengestellt.

Tabelle 1. Darstellung sekundärer und tertiärer Phosphine aus den primären durch Ersatz des an Phosphor gebundenen Wasserstoffs durch Natrium und Umsetzung mit Alkylhalogeniden

Dargestelltes Phosphin	Ausgangssubstanz	Ausb. % d. Th.	Sdp. °C/mm Hg (korr.)	Brechungsindex n_D^{20}
$(C_4H_9)_2PH$	$n\text{-}C_4H_9 \cdot PH_2$	62—82	61/10	1,4568
$(C_4H_9)_3P$	$n\text{-}C_4H_9 \cdot PH_2$	70	109—110/10	1,4616
	$(n\text{-}C_4H_9)_2PH$	83		
$(C_8H_{17})_2PH$	$n\text{-}C_8H_{17}PH_2$	70	120—121/2	1,4649
$(C_8H_{17})_3P$	$(n\text{-}C_8H_{17})_2PH$	73	194—195/1	—
			Schmp. 30° C	
$(C_6H_{13})(n\text{-}C_3H_7)PH$	$n\text{-}C_6H_{13}PH_2$	61	193,5—195/760	1,4579
$(C_9H_{19})(n\text{-}C_6H_{13})(n\text{-}C_3H_7)P$	$(n\text{-}C_6H_{13})(n\text{-}C_3H_7)PH$	58	130—133/1,5	1,4660
$(C_6H_5)(CH_3)PH$	$C_6H_5PH_2$	b) 65	59—60/10	1,5695
$(C_6H_5)(n\text{-}C_4H_9)PH$	$C_6H_5PH_2$	a) 65	102/9	1,5400
		b) 86		
$(C_6H_5)_2PH$	$C_6H_5PH_2$	a) 35	150—151/12	1,6269
		b) 36		

a) Arbeitsweise: Zugabe von Natriumdispersion zu Phosphin in Kohlenwasserstofflösungsmittel
b) Arbeitsweise: Zugabe des Phosphins zu Natriumdraht in Äther

Herrn Prof. Dr. *H. Zorn* danken wir für sein ständiges Interesse an diesen Arbeiten.

Experimenteller Teil

Vorbemerkung

Für das Arbeiten mit den im Versuchsteil beschriebenen Verbindungen gelten dieselben allgemeinen Richtlinien, wie sie bereits in der ersten Mitteilung* dieser Reihe beschrieben wurden. Insbesondere wurden Reaktionen, Aufarbeitungsoperationen und Destillationen nur unter Schutzgas (von Sauerstoff befreitem Bomben-stickstoff) ausgeführt. Ebenso wurde die Herstellung von Natriumdispersionen bereits ausführlich berichtet.

Di-n-Butylphosphin: a) 90 g (1 Mol) n-Butylphosphin wurden mit Siedegrenzenbenzin (140—160° C) 1:1 verdünnt, in einem geeigneten Reaktionsgefäß vorgelegt und bei 70° 23 g (1 g-Atom) Na als Dispersion unter gutem Rühren und Einhalten der Temperatur langsam zugetropft. Die Bildung der Mononatriumverbindung ist an einer intensiven hellgelben Farbe des Reaktionsgemisches kenntlich, bereits kurze Zeit nach Beginn der Umsetzung scheidet sich die gebildete Natriumverbindung als gelbgefärbter, feinkörniger Niederschlag aus. Nach Zugabe der vorgesehenen Menge an Dispersion wurde kurzzeitig auf 90° erhitzt und nach Abkühlen bei etwa 60° 137 g (1 Mol) n-Butylbromid zugetropft, wobei mit fortschreitender Reaktion die Phosphin-Na-verbindung nach und nach verschwand und Na-halogenid ausgeschieden wurde, mit einem deutlich sichtbaren Farbumschlag des Reaktionsgemisches nach weiß bei beendeter Reaktion. Anschließend wurde

als Nachreaktion eine halbe Stunde zum siedenden Lösungsmittel erwärmt. Das erhaltene Reaktionsgemisch wurde nach Erkalten auf Raumtemp. unter heftigem Rühren mit etwas Alkohol und eisgekühltem Wasser versetzt, nach Trennung der Phasen die Lösungsmittelschicht abgezogen, Wasser und Lösungsmittelschicht in üblicher Weise weiterbehandelt und die trockene organische Phase durch Destillation aufgearbeitet. Erhalten wurden 90,5 g Di-n-Butylphosphin (62% d. Th. bez. auf eingesetztes n-Butylphosphin).

$(C_4H_9)_2PH$. Ber. C 85,1, H 12,9, P 21,2, MG 146,2.
Gef. C 84,1, H 12,5, P 21,0, MG 146,0.

b) Zu 90 g (1 Mol) n-Butylphosphin, 1:1 mit Octan verdünnt, wurden in das Reaktionsgefäß bei 90° C unter gutem Rühren allmählich 23 g Na als Dispersion in Octan zugegeben. Bis zum Ende der Zugabe wurde die Temp. im Reaktionsgefäß langsam auf 120° C gesteigert; die Dispersion wurde in dem Maße zugefügt, daß keine Farbänderung des Gemisches von hellgelb nach orange und braunrot eintrat. Örtlich gebildete Verfärbungen waren nach wenigen Min. angeglichen. Nach vollzogener Zugabe des Na wurde eine halbe Stde. nachreagieren gelassen, der Inhalt des Reaktionsgefäßes auf 60° C abgekühlt, wie unter a) mit Butylbromid weiter umgesetzt und in gleicher Weise aufgearbeitet. Erhalten wurden 120 g Di-n-Butylphosphin (82,5% d. Th., bez. auf eingesetztes primäres Phosphin), daneben 12 g Tri-n-Butylphosphin (6% d. Th., bez. auf eingesetztes primäres Phosphin); $Sdp._{10} = 109°$ C, $n_D^{20} = 1{,}4618$.

Tri-n-Butylphosphin: a) 34,5 g (1,5 g-Atome) Na als Dispersion in Octan wurden im Reaktionsgefäß mit 56 g (0,62 Mol) n-Butylphosphin innerhalb 5½ Stdn. umgesetzt. Die Temp. in der Flüssigkeit war am Beginn der Umsetzung 100° C und wurde mit fortschreitender Reaktion allmählich bis zum Siedepunkt des Octans gesteigert, wobei sich die Farbe des Gemisches allmählich von hellgelb über gelb bis dunkelbraun veränderte. Anschließend wurde die entstandene Dinatriumverbindung mit 171 g (1,25 Mol) n-Butylbromid bei 90° C zur Reaktion gebracht. Nach Aufarbeiten und Redestillation wurden 88 g Tri-n-Butylphosphin neben 16 g Di-n-Butylphosphin erhalten (Konstanten: Tab. 1).

b) 15 g (0,65-g-Atome) Na als Dispersion in Siedegrenzenbenzin (140 bis 160° C) wurden im Reaktionsgefäß vorgelegt, bei 90—100° C 73 g (0,5 Mol) Di-n-butylphosphin unter gutem Rühren zugetropft und nach beendeter Zugabe noch 1 Stde. bei 125° C weitergerührt. Das entstandene Gemisch mit der gebildeten Phosphinnatriumverbindung wurde auf 60° C abgekühlt, mit 70 g (0,5 Mol) n-Butylbromid umgesetzt, bis die Abscheidung von weißem Natriumbromid beendet war, und 1 Stde. bei 75° nachreagieren gelassen (Tab. 1).

Di-n-octylphosphin: Zu 321,5 g (2,2 Mol) n-Octylphosphin in 200 ml Octan wurden 50,6 g Na (2,2 g-Atome) als Dispersion in Octan unter gutem Rühren allmählich zufließen gelassen. Nach vollständiger Zugabe des Na wurde noch eine ½ Stde. unter Rühren zum siedenden Lösungsmittel erhitzt (Temp. im Reaktionsgefäß 133° C). Danach wurden in das Reaktionsgemisch 297,5 g (2 Mol) 1-Chloroctan innerhalb 1½ Stdn. bei einer Temp. von 90° zugetropft und bei gleicher Temp. nachreagieren gelassen. Nach der üblichen Aufarbeitung und Redestillation wurden 352 g Di-n-octylphosphin erhalten; da 11% des Ausgangsproduktes zurückerhalten wurden, entspricht dies einem Umsatz von 90%. Ausb. und Konstanten: Tab. 1.

Tri-n-octylphosphin: 7,6 g (0,33 g-Atome) Na als Dispersion in Siedegrenzenbenzin (140—160° C) wurden im Reaktionskolben vorgelegt und 85 g (0,33 Mol) Di-n-octylphosphin unter Einhalten einer Temp. von 90° zugetropft; die Reaktion wurde durch Erhitzen auf 105° unter Rühren beendet, nach Abkühlen auf 60° C 63,5 g (0,33 Mol) n-Octylbromid zugegeben und zur Nachreaktion 1 Stde. bei dieser Temp. gerührt. Nach Aufarbeiten und Redestillation wurden 25,5 g Di-n-octylphosphin (30% der eingesetzten Menge) und 62,5 g Tri-n-octylphosphin gewonnen (51% d. Th. des ursprünglich eingesetzten Di-octylphosphins); s. auch Tab. 1.

Hexylpropylphosphin: 150 g (1,27 Mol) n-Hexylphosphin wurden, mit Xylol verdünnt, im Reaktionsgefäß vorgelegt, auf 80° C aufgeheizt, dann 29,3 g (1,27 g-Atome) Na als Dispersion in Xylol zugetropft und einige Zeit nachreagieren gelassen. Unmittelbar anschließend erfolgte die Umsetzung mit 100 g (1,27 Mol) n-Propylchlorid unter Wasserkühlung in stark exothermer Reaktion, nach deren Abklingen noch eine halbe Stde. als Nachreaktion bei derselben Temp. weitergerührt wurde (s. Tab. 1).

$C_9H_{21}P$. Ber. MG 160,0, P 19,4. Gef. MG 160,0, P 19,56.

Nonylhexylpropylphosphin: 9,0 g Na (0,39 g-Atome) als Dispersion in Toluol wurden, mit Xylol vermischt, im Reaktionsgefäß vorgelegt, unter gutem Rühren auf 95° C aufgeheizt, danach unter Einhalten dieser Temp. 62 g (0,388 Mol) n-Hexyl-n-propylphosphin zugetropft und das Reaktionsgemisch 5 Stdn. bei 105—110° C weiter gerührt. Nach Abkühlen auf 70° C wurden 63 g (0,388 Mol) n-Nonylchlorid zugegeben und eine weitere Stde. auf 95—105° C erhitzt. Aus dem Reaktionsgemisch wurden 10,0 g Hexylpropylphosphin zurückgewonnen; als Reinprodukt isoliert wurden 53,5 g Nonyl-hexyl-propylphosphin (58% d. Th., bez. auf umgesetztes Hexylpropylphosphin); Tab. 1.

$C_{18}H_{33}P$. Ber. MG 286,0, P 10,85. Gef. MG 287,0, P 10,71.

Phenylmethylphosphin: 23 g Natrium (1 g-Atom) in Scheiben wurde in trockenem Äther in der Reaktionsapparatur vorgelegt, unter Schutzgas das mit Äther verd. Monophenylphosphin [110 g (1 Mol)] langsam zugetropft und anschließend das Gemisch etwa 1 Stde. zum Sieden des Äthers erhitzt. Die gebildete gelbe Mononatriumverbindung wurde nach Abkühlen auf Raumtemp. mit 142 g (1 Mol) Methyljodid umgesetzt. In rascher Reaktion verschwand der gelbe flockige Niederschlag unter Abscheiden von weißem NaJ, als Nachreaktion wurde eine halbe Stunde zum siedenden Äther erhitzt. Nach dem Erkalten wurde das Reaktionsgemisch aufgearbeitet und das Hauptprodukt redestilliert (Tab. 1).

Phenyl-n-butylphosphin: a) In der beschriebenen Arbeitsweise mit Na-Dispersion in Octan wurde, ausgehend vom Phenylphosphin, bei einer Reaktionstemperatur von 90° C Phenyl-n-butylphosphin neben etwas Phenyl-di-n-butylphosphin erhalten (Tab. 1).

$C_{10}H_{15}P$. Ber. MG 166,1, P 18,65. Gef. MG 166, P 18,81.

b) 16,8 g Na (0,73 g-Atome) in Drahtform wurden in absol. Äther vorgelegt und 80 g (0,73 Mol) mit absol. Äther verd. Phenylphosphin bei Raumtemp. zugetropft. Unter Wasserstoffentwicklung schied sich grünlichgelbes $C_6H_5PH \cdot Na$ ab. Anschließend wurde 1 Stde. zum siedenden Lösungsmittel erhitzt. Im Reaktionsgefäß verblieb nur ein ganz geringer Rest unverbrauch-

tes Na. Nach dem Abkühlen wurden 71 g (0,77 Mol) Butylchlorid langsam zugetropft, wobei die Temperatur maximal auf 35° C anstieg. Es wurde noch 1 Stde. am Wasserbad weiter erhitzt, mit Wasser versetzt, die äther. Schicht über Na_2SO_4 getrocknet und destilliert (Tab. 1).

$C_{10}H_{15}P$. Ber. MG 166, C 72,23, H 9,03, P 18,74.
Gef. MG 166, C 72,01, H 8,86, P 18,79.

Di-phenylphosphin: a) 151 g (1,37 Mol) Phenylphosphin in 100 ml Octan wurden im Reaktionsgefäß vorgelegt und 31,5 g (1,37 g-Atome) Na als Dispersion in Octan bei etwa 90° C rasch zugetropft. Die Farbe des Gefäßinhaltes veränderte sich schon nach kurzer Reaktionsdauer nach grünlichgelb. Nach vollständiger Zugabe des Na und Nachreaktion wurden innerhalb 45 Min. 215 g (1,37 Mol) Brombenzol unter Kühlung zugegeben (Temp. im Reaktionsgemisch während der Umsetzung: 80—90° C) und zur Nachreaktion noch 15 Min. auf 90° erhitzt. Aufarbeitung und Destillation ergaben 90 g Di-phenylphosphin (Tab. 1).

b) 19,5 g (0,848 g-Atome) Natriumdraht in 300 ccm absol. Äther wurden im Reaktionsgefäß vorgelegt und 93,2 g (0,848 Mol) Phenylphosphin langsam zugetropft, noch einige Zeit am Wasserbad zum Rückfluß erhitzt und dann 200 g (0,848 Mol) Jodbenzol zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde wie üblich zersetzt und aufgearbeitet (Tab. 1).

$C_{12}H_{11}P$. Ber. MG 186, P 16,6. Gef. MG 185, P 16,42.

Bei beiden Darstellungsweisen ist es von wesentlicher Bedeutung, sowohl durch die eingesetzte Menge Na als auch durch die Darstellungsweise die Bildung des grünlichgelben Phenylphosphin-mononatriums zu begünstigen und die Entstehung des Phenylphosphin-dinatriums, das sich sehr viel leichter als bei Alkylphosphinen bildet, zu vermeiden.

Synthese des DL-4-Amino-3-isoxazolidons sowie seiner D-Form, des natürlichen Cycloserins

Von

H. Bretschneider und **W. Vetter**

(Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie der Universität Innsbruck)

(Eingegangen am 31. August 1959)

Ausgehend vom Brom-dimethylacetal wird über den DL-β-Diphenylmethylenaminoxy-α-aminopropionsäureester (III) der bekannte DL-β-Aminoxy-α-aminopropionsäureester (II) gewonnen. In neu bearbeiteter Cyclisierungsreaktion wurde DL-Cycloserin (I) erhalten, dessen Stabilität in Abhängigkeit vom Medium studiert wurde. Der aus (III) durch optische Spaltung zugängliche (—)-drehende Antipode wurde in ähnlichem Synthesegang in natürliches D-Cycloserin (I) übergeführt.

Die ersten fast gleichzeitigen Mitteilungen[1, 2] im Jahre 1955 über die Isolierung eines neuen, von einer Streptomycesart produzierten Antibioticums stammen von zwei amerikanischen Arbeitskreisen; man verdankt diesen Autoren auch die Konstitutionsaufklärung, die zur Annahme der Struktur eines D-4-Aminoisoxazolidons-(3) (I) führte, das später den Namen Cycloserin erhielt. Die erste Synthese[3] des DL-(I) und dessen Spaltung, die ebenfalls in einem der beiden Arbeitskreise gelang, bestätigte die angenommene Konstitution des Naturproduktes als D-(+)-(I).

In einer Kurzmitteilung[4] wurde 1958 über eine in diesem Institut

---

[1] *F. A. Kuehl jr., F. J. Wolf, N. R. Trenner, R. L. Peck, E. Howe, B. D. Hunnewell, G. Downing, E. Newstead* und *K. Folkers*, J. Amer. Chem. Soc. **77**, 2344 (1955).

[2] *Ph. H. Hidy, E. B. Hodge, V. V. Young, R. L. Harned, G. A. Brewer, W. F. Phillips, W. F. Runge, H. E. Stavely, A. Pohland, H. Boaz* und *H. R. Sullivan*, J. Amer. Chem. Soc. **77**, 2345 (1955).

[3] *Ch. H. Stammer, A. N. Wilson, F. W. Holly* und *K. Folkers*, J. Amer. Chem. Soc. **77**, 2346 (1955); dieselben und *C. F. Spencer* und *F. W. Bachelor*, J. Amer. Chem. Soc. **79**, 3236 (1957).

[4] *H. Bretschneider* und *W. Vetter*, Mh. Chem. **89**, 625 (1958).

schon 1956 aufgefundene neue Synthese des DL-(I) berichtet. In der Zwischenzeit wurden von verschiedenen anderen Arbeitskreisen mehrere neue Synthesen des Antibioticums mitgeteilt[5, 6, 7] und die Verbindung als Tuberkulostaticum in den Handel gebracht. Abweichend von genannten Synthesen[3, 5, 6, 7], die als Startmaterial Serin oder dem Serin mehr oder weniger verwandte Propionsäurederivate benützen, schließt die hier ausführlich zu schildernde Synthese des (I) jene der C_3-Aminosäure in sich ein. Sie nimmt ihren Ausgang vom leicht erhältlichen Brom-dimethylacetal.

Synthese des β-Aminoxy-α-aminopropionsäure-methylesters (II)

Die erste Stufe der Synthese, die Alkylierung von Benzophenonoxim mit Bromacetaldehyd-acetal, gelang durch 20stdg. Rückflußerhitzen des Natriumsalzes des Oxims in alkohol. Lösung in über 90% Ausbeute. Nach Angaben von *Brady* und *Chokshi*[8] war jedoch zu befürchten, daß die Reaktion nicht einheitlich verlaufen, sondern in größerer Menge neben dem O-Alkylderivat die entsprechende N-Alkylverbindung entstehen würde. N-Alkylderivate können infolge ihrer polaren Struktur leicht vom gewünschten O-Alkylprodukt abgetrennt werden[9]. Überraschenderweise konnte nie eine Spur dieses Körpers entdeckt werden. Die erhaltene Substanz (VII) war ein Öl, das sich in kleinen Mengen zur Analyse im Vakuum destillieren ließ, sonst aber stets als Rohmaterial für die weitere Umsetzung verwendet wurde (Vers. 1).

Da es nicht möglich ist, ein Acetal durch eine *Strecker*-Synthese direkt in das entsprechende Aminonitril umzuwandeln, war es nötig, die Aldehydgruppe freizulegen. Die dafür anzuwendende saure Hydrolyse kann jedoch auch die Oximgruppe erfassen. Es mußte also versucht werden, in einer partiellen Hydrolyse, unter Schonung der Oximgruppierung, das Acetal zu verseifen. Zu diesem Zweck wurde in einer Reihe von Experimenten die Einwirkung mehrerer Säuren unter verschiedenen Bedingungen untersucht.

Einen Einblick in die Ergebnisse dieser Versuche, die stets ein Gemisch von Ausgangsmaterial [Acetal, VII), Aldehyd (VI), Benzophenon und evt.

---

[5] *N. K. Kochetkov, R. M. Khomutov* und *M. Ya. Karpeiskii*, C. A. **51**, 9587g (1957).

[6] *Pl. A. Plattner, A. Boller, H. Frick, A. Fürst, B. Hegedüs, H. Kirchensteiner, St. Majnoni, R. Schläpfer* und *H. Spiegelberg*, Helv. chim. acta **40**, 1531, (1957).

[7] *J. Smrt, J. Beranek, J. Sicher* und *F. Šorm*, Coll. Czech. Chem. Comm. **22**, Nr. 1, 262 (1957).

[8] *O. L. Brady* und *N. M. Chokshi*, J. Chem. Soc. [London] **1929**, 2271.

[9] *L. Semper* und *L. Lichtenstadt*, Ber. dtsch. chem. Ges. **51**, 933 (1918).

Benzophenonoxim] hervorbrachten, das nur sehr umständlich chromatographisch quantitativ zu zerlegen war, gestattete die Anwendung von 2,4-Dinitrophenylhydrazin. Dieses Reagens lieferte im Gegensatz zu den anderen gebräuchlichen Aldehydreagentien schön kristallisierte Derivate, deren günstige Löslichkeitsverhältnisse eine annähernd quantitative Abtrennung des gewünschten Derivates von (VI) ermöglichten. Das zur Darstellung der Dinitrophenylhydrazone nötige stark saure Medium beeinträchtigt den Rückschluß auf die Partialhydrolyse-versuche nur wenig, weil die gebildeten Derivate sehr rasch fast quantitativ aus dem Reaktionsmedium ausfallen.

Schließlich erhielt man mit einer Ausbeute von 80—90% den Aldehyd (VI) als zähflüssiges, nicht destillierbares Öl, das stets ohne weitere Reinigung verarbeitet wurde (Vers. 2).

Zum Aufbau des Aminonitrils (IV) wurde der Aldehyd (VI) verschiedenen Varianten der *Strecker*-Synthese unterworfen, deren Ergebnisse kurz mitgeteilt seien:

Als erste Methode wurde die nach *Stadnikoff* und *Zelinsky*[10] angewandt, die bei Verwendung von Kaliumcyanid und Ammonchlorid in einem Schritt das Aminonitril liefern sollte. Tatsächlich wurde ein basisches Produkt erhalten, dessen Ausbeute aber mit weniger als 20% d. Th. völlig unbefriedigend war. — Ein bedeutend günstigeres Ergebnis brachte ein Versuch, nach *Urech*[11] mittels — aus Kaliumcyanid und Essigsäure im Reaktionsgemisch erzeugter — Blausäure das Hydroxynitril (V) und daraus durch Einwirkung einer konz. Ammoniaklösung nach *Tiemann*[12] das gewünschte (IV) zu gewinnen. Die Ausbeute lag bei etwa 50%. — Um eine weitere Verbesserung zu erreichen, wurde der Umweg über die Bisulfitverbindung untersucht. Dabei zeigte sich sogleich, daß der Aldehyd (VI) zwar eine kristalline Bisulfitverbindung lieferte, deren Isolierung und Reinigung jedoch infolge ihrer äußerst geringen Stabilität unmöglich war. Die aus einer ätherischen Lösung des Aldehyds (VI) durch Schütteln mit konz. Bisulfitlösung hergestellte Bisulfitverbindung wurde bereits durch Verdünnen des Reaktionsgemisches mit Wasser sofort vollständig zerlegt. Trotzdem wurde der Versuch unternommen, nach *Knoevenagel*[13]-*Bucherer*[14] die nicht isolierte Bisulfitverbindung mit konz. wäßrigem Ammoniak umzusetzen und hierauf mit KCN zum Aminonitril (IV) zu kommen. Die Ausbeute an basischem Material war jedoch sehr gering. Dafür war in der Neutralfraktion Ausgangsmaterial (Aldehyd VI) in großer Menge nachweisbar. Dies läßt den Schluß zu, daß der Umsatz der Hydroxybisulfit- zur Aminobisulfit-gruppe mißlang und statt dessen die Verseifung zum Aldehyd (VI) eintrat.

Schließlich wurde in Umkehr der Schrittfolge ein weiterer Versuch mit der Bisulfitverbindung nach *Meister*[15] durchgeführt, indem die mit überschüssiger Natriumbisulfitlösung hergestellte, nicht isolierte Bisulfit-

---

[10] *N. Zelinsky* und *G. Stadnikoff*, Ber. dtsch. chem. Ges. **39**, 1725 (1906).
[11] *F. Urech*, Ann. Chem. **164**, 255 (1872).
[12] *F. Tiemann*, Ber. dtsch. chem. Ges. **13**, 381 (1880).
[13] *E. Knoevenagel*, Ber. dtsch. chem. Ges. **37**, 4073 (1904).
[14] *H. Bucherer*, Ber. dtsch. chem. Ges. **37**, 4510 (1904).
[15] *O. Meister*, Ber. dtsch. chem. Ges. **4**, 980 (1871).

verbindung mit einem noch größeren Überschuß an konz. Natriumcyanidlösung umgesetzt und schließlich das isolierte Hydroxynitril (V) mit flüssigem Ammoniak in das Aminonitril (IV) übergeführt wurde. Mit einer Ausbeute von 55% erwies sich dieser Versuch als der beste. Die Isolierung des Aminonitrils (IV) gelang am besten über sein in Wasser schwer lösliches Hydrochlorid (Vers. 3).

Untersuchungen über den beträchtlichen Ausbeuteschwund auf dieser Synthesestufe führten zu dem Ergebnis, daß zwar die Umsetzung der Aldehydgruppe zur Aminonitrilgruppe, abgesehen von dem Versuch nach *Koevenagel-Bucherer*, stets annähernd quantitativ verlief, daß jedoch an der Oximäthergruppierung durch den Ammoniak eine Abspaltung von Benzophenonoxim sowie eine Zerlegung des Oxims (Aminolyse) unter Benzophenonbildung auftrat. Diesen beiden Nebenreaktionen ist die schlechte Ausbeute hauptsächlich zuzuschreiben.

Vom Aminonitril ausgehend, sind zwei Wege denkbar, zu dem gewünschten Aminoester (III) vorzustoßen, die dieselben Reaktionsschritte, jedoch in umgekehrter Reihenfolge enthalten:

a) Abspaltung von Benzophenon aus dem Aminonitril (IV) und Bildung des Esters (II) aus dem verbliebenen Restmolekül.

b) Überführung des Aminonitrils (IV) in den Ester (III) mit folgender Abspaltung von Benzophenon.

Es wurde Route b) eingeschlagen, um den zu erwartenden Trennschwierigkeiten bei der Befreiung des labilen Esterbishydrochlorides (II) vom entstehenden NH_4Cl aus dem Wege zu gehen.

Nachdem ein Versuch, über das entsprechende Hydantoin[16] zum Ester (II) zu gelangen, infolge Abspaltung von Benzophenonoxim mißlungen war, wurde versucht, durch den Umsatz des Nitrils (IV) in methanolischer HCl, der etwas Wasser zugesetzt wurde, direkt den Ester (III) zu erhalten[17]. Der Versuch ergab eine Maximalausbeute von 70%, wenn der Wassergehalt der Lösung sehr gering war. Das als Zwischenprodukt entstehende Amid-hydrochlorid (VIII) fiel bereits nach kurzem Rückflußerhitzen aus dem Reaktionsgemisch aus, ging aber im Laufe einiger Stdn. wieder vollständig in Lösung (Vers. 4). Als Nebenprodukt der Esterbildung war erwartungsgemäß Benzophenon in einer den Ausbeuteverlust deckenden Menge festzustellen.

Die Estergruppe von (III) ist wie die aller Aminosäureester gegen Alkali sehr empfindlich. Durch kurzes Schütteln des Esters (III) mit verd. Natronlauge bei 20° entsteht die entsprechende Aminosäure (IX) (Vers. 5).

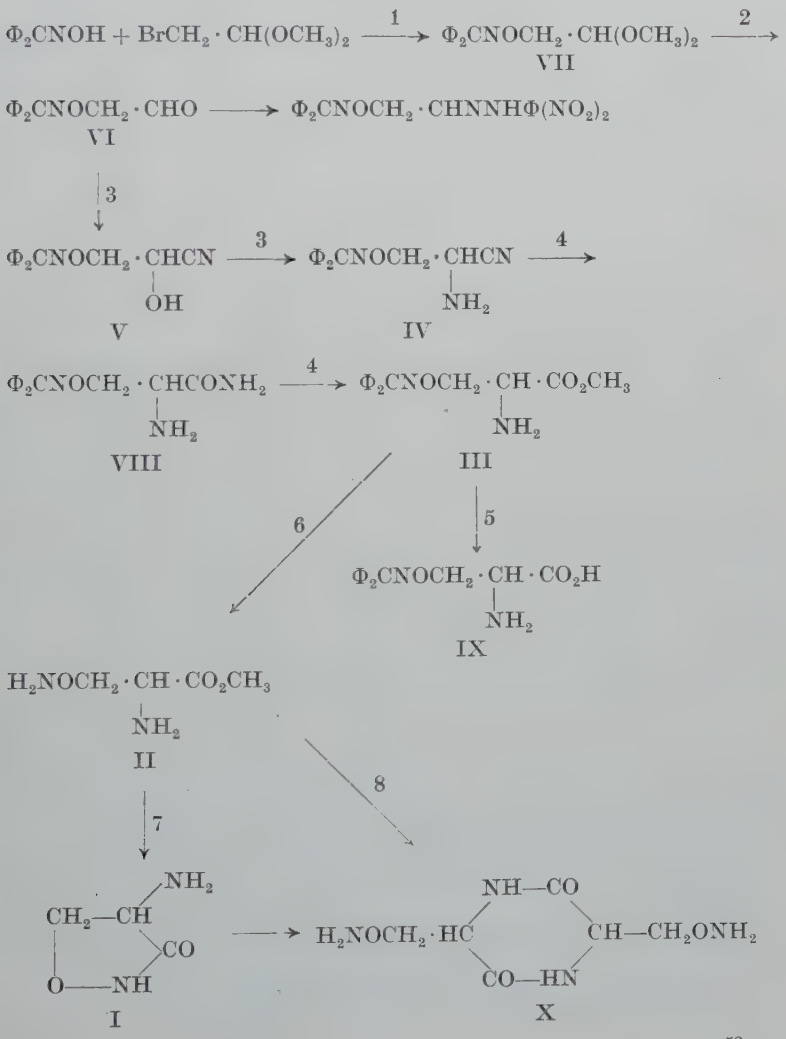
Zur möglichst rationellen Gewinnung des Aminosäureesters (II) war

---

[16] *H. Th. Bucherer* und *W. Steiner*, J. prakt. Chem. [2] **140**, 309 (1934).
[17] Org. Synth., Coll. Vol. II, 310.

es nötig, aus (III) Benzophenon hydrolytisch abzuspalten, ohne daß am Restmolekül eine weitere Veränderung eintrat. Hierzu standen grundsätzlich nach den Erfahrungen der vorhergehend beschriebenen Synthesestufen zwei Möglichkeiten zur Verfügung: Entweder konnte das Oxim durch eine saure Verseifung gespalten werden, wobei jedoch auch die Estergruppierung in Mitleidenschaft gezogen würde, oder man konnte versuchen, durch ein Carbonylreagens das Benzophenon aus dem Oxim abzuspalten. Die Verfolgung der Bildung des Esters (II) in diesen Ver-

Formelübersicht



suchen war durch seine bekannte Cyclisierung durch Alkali zu Cycloserin und dessen von *L. R. Jones*[18] beschriebene Farbreaktion mit Natriumnitroprussiat quantitativ leicht möglich.

In Versuchen zur Ablösung des Benzophenons mit Hydrazin und Dinitrophenylhydrazin entstanden zwar die entsprechenden Benzophenonderivate, doch wurde unter den erforderlichen Bedingungen das Restmolekül offenbar so weit verändert, daß nach Alkalibehandlung kein Cycloserin mehr colorimetrisch nachweisbar war.

Auf dem anderen Wege der sauren Ablösung des Benzophenonrestes wurde zunächst vergeblich versucht, mit schwefeliger Säure[19] oder verd. Salzsäure Benzophenon aus dem Oxim abzuspalten. Erst die Anwendung von konz. Salzsäure führte zum Erfolg. Mit diesem Mittel war es möglich, binnen weniger Minuten das Benzophenon annähernd quantitativ abzuhydrolysieren und das Dihydrochlorid des Esters (II) zu gewinnen, unter der Voraussetzung, daß nach der Salzsäureeinwirkung eine Nachveresterung durchgeführt wurde (Vers. 6).

Die Cyclisierung des Esters (II) zu Cycloserin (I) sowie Beobachtungen über die Stabilität des letzteren

Die Cyclisierung des Esters (II) ist als letzte Stufe der Synthese von *Stammer* et al.[3] sowie in den Arbeiten zur Strukturermittlung des Cycloserins zuerst beschrieben worden[1, 2]. Daraus geht hervor, daß der Umsatz mit wäßrigem Alkali erzielbar ist. In der Synthese von *Kochetkov* et al.[5] wird die Cyclisierung mit methanol. Kalilauge vollzogen. Die anderen bekannten Synthesen nehmen ihren Weg nicht über den Ester (II), sondern über β-Chlor-α-amino-propionhydroxamsäure oder deren Derivate, die ebenfalls mit Alkali zu Cycloserin umgewandelt werden können. Während diese Art des Ringschlusses durch *Plattner* et al.[6] unter Anwendung verschiedener Basen in mehreren Lösungsmitteln genau untersucht wurde, liegen über die hier erforderliche Cyclisierungsreaktion des Esters (II) nur spärliche Angaben vor. Bei allen Synthesen sowie der Gewinnung des Cycloserins aus Kulturfiltraten stellt die Reinisolierung dieser Verbindung aus Lösungen infolge ihrer Ampholytnatur, Wasserlöslichkeit und Labilität ein Problem vor. Drei Möglichkeiten zur Bewältigung dieses Problems wurden aufgefunden: Die Anwendung von Ionenaustauschern oder die Fällung am isoelektrischen Punkt entweder aus methanol. Lösung oder aus wäßriger Lösung mit Äthanol.

Zum näheren Studium dieses letzten Syntheseschrittes wurde zunächst eine Reihe von Versuchen angestellt, die zeigen sollten, welche Basen und welche Reaktionsmedien für die Cyclisierung von (II) tauglich sind, wobei die Ausbeuten colorimetrisch bestimmt wurden. Als Lösungsmittel wurden Wasser und Alkohol, als Basen neben Natronlauge Natriumalkoholat und die Quartärbase Triton-B sowie die Amine Piperidin und Triäthylamin eingesetzt. Das Ergebnis war, daß Natriumalkoholat und Triton-B in alkohol. Lösung dieselbe Ausbeute (über 90% d. Th.) lieferten, wie sie wäßrige Natronlauge hervorbrachte. Piperidin und Triäthylamin erwiesen sich in Wasser als nur

[18] *L. R. Jones*, Analyt. Chem. **28**, 39 (1956).
[19] *W. Gluud*, Ber. dtsch. chem. Ges. **48**, 422 (1915).

wenig schlechtere Cyclisierungsmittel, während sie hingegen in alkohol. Lösung nur etwa 20—30% der mit den starken Basen erreichten Ausbeuten hervorbrachten.

Außerdem zeigte sich in diesen Versuchen, daß die Maximalausbeute in allen Fällen nach weniger als 10 Min. erreicht war. Sie blieb dann mehrere Stunden lang konstant, was die bereits von anderer Seite festgestellte Stabilität von Cycloserin in alkalischer Lösung bestätigt[2].

Die Konzentration des Esters (II) sowie die der Basen scheinen auf die Ausbeute keinen Einfluß zu haben, solange ein Überschuß von wenigstens 30 Mol% an Base vorhanden ist (höchste untersuchte Esterkonzentration: 0,02 m).

Aus diesen Versuchen sowie Erwägungen über die Löslichkeit des Cycloserins, der verwendeten Basen und ihrer nach Neutralisation entstehenden Salze ging hervor, daß die günstigsten Ergebnisse durch eine Cyclisierung mit alkohol. Triton-B und anschließende Fällung des Cycloserins mit Eisessig zu erzielen wären.

Das Experiment rechtfertigt diese Annahme: Bei einer colorimetrisch gemessenen Ausbeute von 96% d. Th. betrug die tatsächlich erhaltene Menge an kristallisiertem reinem Cycloserin 71% (Vers. 7).

Unter den auf diese Weise ausgeführten Ansätzen traten immer wieder solche auf, aus denen eine Cycloserincharge erhalten wurde, die sehr stark verunreinigt war und sogar solche, deren Reaktionsprodukt (I) nur in geringer Menge enthielt. Diese Beobachtungen sowie die in der Arbeit von *Hidy* et al.[2] beschriebene Tendenz des Cycloserins, sich in Lösung zu 3,6-Diaminoxymethyl-2,5-diketopiperazin (X) zu dimerisieren, führten zu dem Verdacht, daß unter dem Einfluß der zugesetzten Essigsäure das in der alkalischen Lösung gebildete Cycloserin (I) wieder umgebaut wurde, und zwar zu (X). Um diese Annahme zu überprüfen, wurde die Einwirkung von Essigsäure und Chlorwasserstoff auf Cycloserin in alkoholischer Lösung colorimetrisch untersucht. Dabei wurde festgestellt, daß innerhalb weniger Stunden eine deutliche Verringerung der Cycloserinmenge stattfand, wobei sich die Geschwindigkeit der Abnahme des Gehaltes mit steigender Essigsäurekonzentration erhöhte (in 0,07 m Essigsäure in 8 Stdn. Abnahme von 100 auf 72%, in 0,4 m Essigsäure in 8 Stdn. von 100 auf 46%). Chlorwasserstoff hingegen verursachte erst in 0,4 m Konzentration innerhalb 8 Stdn. eine merkliche Konzentrationsabnahme (von 100 auf 82%), während Konzentrationen von 0,1 m und 0,2 m in dieser Zeit keine merkbare Gehaltsverminderung bewirkten.

Es zeigte sich also, daß paradoxerweise Essigsäure im Gegensatz zu Chlorwasserstoff (in niedriger Konzentration) imstande ist, Cycloserin in alkohol. Lösung zu verändern (zwecks Platzeinsparung sei auf die Wiedergabe einer elektronentheoretischen Deutung dieser Befunde verzichtet).

Aus präparativen Versuchen, in denen der Ester (II) wie für die Herstellung des Cycloserins oben beschrieben, zunächst mit Triton-B behandelt und dann mit überschüssiger Essigsäure stehen gelassen wurde,

konnte tatsächlich reines Diketopiperazin (X) in etwa 70% Ausb. erhalten werden (Vers. 8). Auch direkt aus Cycloserin gelang die Bildung des Diketopiperazins durch Einwirkung von Essigsäure in alkohol. Lösung.

Zur Gewinnung von reinem Cycloserin nach diesem Verfahren ist es daher zweckmäßig, die Fällung mit Essigsäure möglichst rasch und mit geringem Überschuß an Eisessig vorzunehmen, während entgegengesetzte Verhältnisse zum Diketopiperazin (X) führen. Die Verwendung von Chlorwasserstoff statt Eisessig ist aber mit dem Nachteil behaftet, daß hier eine genaue Einstellung des isoelektrischen Punktes von Cycloserin nötig ist, um die Hydrochloridbildung von (I) zu vermeiden.

Synthese des natürlichen optischen aktiven Cycloserins [D-(+)-4-Aminoisoxazolidons-(3)]

In der Arbeit von *Stammer* et al.[3] wird die Gewinnung von D-Cycloserin aus dem synthetisch hergestellten rac. Cycloserin mit D-Weinsäure als saures Tartrat und die anschließende Isolierung der freien Base über Ionenaustauscher beschrieben.

Hier sollte versucht werden, die Racematspaltung bereits auf einer Zwischenstufe der Synthese durchzuführen und den Aufbau des D-Cycloserins mit optisch aktivem Material zu vollenden. Als günstigstes Zwischenprodukt kam für die Spaltung der Ester (III) in Frage, da erstens seine Basizität ausreichend und zweitens seine Lipophilie im Hinblick auf die Isolierung aus den Ansätzen zur Racematspaltung günstig sind. Auf dem weiteren Weg der Synthese war höchstens auf der letzten Stufe durch das stark alkalische Triton-B eine Racemisierung zu befürchten. Ein Versuch zeigte jedoch, daß unter den angewandten Bedingungen innerhalb von 20 Stdn. keine Abnahme der optischen Aktivität des Cycloserins eintrat.

Nach vergeblichen Versuchen, aus racem. (III) mit D-Weinsäure und mit D-Campfersäure kristallisierte Salze zu erzeugen, gelang es, mit D-Dibenzoylweinsäure in etwa 25% Ausbeute ein saures Salz zu gewinnen, das sich in das Hydrochlorid von (III) umwandeln ließ, dessen $[\alpha]_D^{20} = -19{,}6°$ betrug (Vers. 9).

Die weitere Verarbeitung dieses Materials nach dem beim Racemat dargestellten Verfahren lieferte schließlich ein D-Cycloserin in 94proz. optischer Reinheit (Vers. 10).

Die Racemisierung des aus den Mutterlaugen der optischen Spaltung gewonnenen optisch unreinen Esters (III) gelang bei Verwendung von Na-Äthylat als Katalysator bei 20° innerhalb einer Stunde, wobei allerdings teilweise Umesterung des Methylesters (III) eintrat. Bei Verwendung von Na-Methylat war für die Racemisierung ein Mehrfaches an Zeit nötig, doch genügte es auch in diesem Fall, das Reaktionsgemisch bei 20° stehen zu lassen.

Es ist uns eine angenehme Pflicht der Direktion der Firma Merck, Sharp & Dohme, Rahway, USA, insbesondere Herrn Direktor Dr. *K. Folkers* für verschiedentliche Hilfe bei der Fertigstellung dieser Arbeit auch an dieser Stelle zu danken.

Experimenteller Teil

Versuch 1: *Diphenylmethylenaminoxy-acetaldehyd-dimethylacetal* (VII)

50,0 g (0,254 Mol) Benzophenonoxim[20] wurden in einer Lösung von 5,84 g (0,254 Mol) Na in 200 ml absol. Alkohol gelöst. Nach Zugabe von 47 g (0,278 Mol) Bromacetaldehyd-dimethylacetal[21] wurde 24 Stdn. am Rückfluß erhitzt. Dann wurde der Alkohol im Vak. weitgehend entfernt, der Rückstand auf 250 ml Wasser und ebensoviel Äther verteilt, die Wasserschicht abgelassen und mit 50 ml Äther nachgeschüttelt. Die vereinigten Ätherphasen wurden 2mal mit Wasser gewaschen, hierauf mit Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Nachdem die Reste des Äthers im Vak. entfernt worden waren, wurde das erhaltene Öl in 250 ml Petroläther (Sdp. 40—70°) gelöst und mit Benzophenonoxim angeimpft, von welchem nach 24stdg. Stehen bei 20° 2,6 g isoliert werden konnten. Dann wurde der Petroläther abdestilliert und der Rückstand noch 2 Stdn. am siedenden Wasserbad im Vak. belassen, um die Reste von flüchtigen Substanzen zu vertreiben. Es blieben 66,5 g goldgelbes, dickflüssiges Öl (VII), $n_D^{20} = 1{,}5700$, Ausb. 92% d. Th. Für die weiteren präparativen Versuche wurde stets Rohmaterial mit Brechungsindices zwischen 1,5660 und 1,5700 eingesetzt.

Zur Analyse wurden 5 g des rohen Öls ($n_D^{20} = 1{,}5669$) im Kugelrohr bei 140° 2mal rasch destilliert ($n_D^{20} = 1{,}5690$).

$C_{17}H_{19}NO_3$ (285,33). Ber. C 71,56, H 6,71. Gef. C 71,66, H 6,70.

Die Substanz ist mit den gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln unbegrenzt mischbar.

Versuch 2: *Diphenylmethylenaminoxy-acetaldehyd* (VI)

66,5 g (0,23 Mol) rohes Diphenylmethylenaminoxy-acetaldehyddimethylacetal (VII) wurden mit 200 ml Schwefelsäure ($d = 1{,}67$, 77%) vereinigt und 12 Min. bei Zimmertemp. geschüttelt. Die dabei entstandene tiefbraune, homogene Lösung wurde in 800 ml Wasser gegossen, wobei eine viskose, weiße Masse ausfiel, die in 400 ml Äther aufgenommen wurde. Die wäßrige Schicht wurde abgelassen, mit 50 ml Äther nachgeschüttelt und die Ätherphasen vereinigt. Nach zweimaligem Waschen mit Wasser und Klärung mit festem NaCl wurde der Äther abdestilliert und schließlich im Vak. völlig entfernt, ohne aber das zurückbleibende Öl für längere Zeit höheren Temperaturen auszusetzen. Es blieb schließlich ein zäher, klarer, brauner Honig, der nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte und sich beim Versuch einer Destillation im Kugelrohr über 100° unter heftiger Gasentwicklung und Braunfärbung langsam zersetzte. Da eine einfache Reinigung der Substanz nicht möglich war, wurde stets das so gewonnene Rohprodukt zu den weiteren Versuchen eingesetzt.

Die Substanz ist löslich in allen gebräuchlichen organischen Lösungs-

---

[20] Org. Synth., Coll. Vol. II, 70.

[21] *R. Wizinger* und *Y. Al-Attar*, Helv. chim. acta **30**, 197 (1947).

mitteln, außer Petroläther, wo die Löslichkeit im Gegensatz zum Acetal (VII) gering ist.

Dinitrophenylhydrazon: Der rohe Aldehyd (VI) wurde in Methanol gelöst, mit geringem Überschuß an DNPH, gelöst in Methanol/Salzsäure konz. (10:1 Vol-%), versetzt und der nach kurzem Stehen ausgefallene Niederschlag abgesaugt.

Zur Analyse wurde zweimal aus Methanol umkristallisiert; Schmp. 125 bis 126° (Gleichgewicht).

$C_{21}H_{17}N_5O_5$ (419,39). Ber. N 16,70. Gef. N 16,69.

Vers. 3: β-*Diphenylmethylenaminoxy-α-aminopropionitrilchlorhydrat* (IV · HCl)

Der aus 64 g (0,22 Mol) rohem Acetal (VII) gewonnene rohe Diphenylmethylenaminoxy-acetaldehyd (VI) wurde mit 30 ml Äther vermischt, eine Lösung von 63 g (0,61 Mol) $NaHSO_3$ in 93 ml Wasser zugesetzt und solange geschüttelt, bis aus der zunächst entstandenen Emulsion ein steifer Kristallbrei geworden war. Dann wurde eine Lösung von 40 g (0,82 Mol) NaCN in 60 ml Wasser auf die feste Masse geschüttet, diese mit einem Glasstab grob zerteilt und anschließend heftig gerührt, bis alles feste Material aus dem Reaktionsgemisch verschwunden war (1 Stde.). Um die geringe Reaktionswärme abzuführen, genügte es, das Gefäß zeitweilig in kaltes Wasser zu tauchen. Nach beendeter Reaktion wurde das Gemisch in 800 ml Wasser gegossen und mit 400 ml Äther ausgeschüttelt. Die Wasserphase wurde abgelassen und die Ätherschicht 2mal mit gesätt. Kochsalzlösung gewaschen. Nach darauf folgender Klärung mit festem NaCl wurde der Äther verdampft, das zurückbleibende Öl in 100 ml absol. Benzol gelöst und zur azeotropen Entwässerung wieder eingedampft. Nachdem diese Operation wiederholt und anschließend das Benzol im Vak. bei etwa 50° Badtemp. vollständig entfernt worden war, blieb ein gelbbraunes Öl, das nicht kristallisierte [Rohprodukt von β-Diphenylmethylen-aminoxy-α-oxypropionitril (V)].

Die gesamte Menge des Öls wurde in zwei Portionen weiterverarbeitet. Die Masse wurde mit dem gleichen Volumen absol. Methanol verdünnt, die doppelte Menge flüssiger Ammoniak zugemischt und die Lösung 5 Tage im Autoklaven bei Zimmertemp. stehen gelassen. Dann wurde nach Ablassen des Ammoniaks das schwarzbraune Reaktionsgemisch in 100 ml Äther gelöst, mit Kohle geschüttelt, filtriert und zur Vertreibung des restlichen Ammoniaks im Vak. eingedampft. Hierauf wurde der Rückstand erneut in 150 ml Äther aufgenommen, einmal mit 30 ml Wasser gewaschen und mit 50 ml verd. HCl (1 Vol. konz. HCl:2 Vol. H_2O) ausgeschüttelt. Das dabei ausfallende schwere, dunkle Öl wurde samt der wäßrigen Schicht abgelassen, die Ätherphase noch 2mal mit je 10 ml der oben erwähnten Salzsäure nachgeschüttelt und die salzsauren Phasen vereinigt. Um die durch das ausfallende Öl aus dem Äther mitgerissenen Neutralstoffe möglichst vollständig von dem gewünschten Hydrochlorid abzutrennen, wurde das Wasser-Öl-Gemisch mit 50 ml Äther versetzt, angeimpft und durch heftiges Schütteln eine feinkörnige Kristallisation des Öls erreicht. Die Kristallmasse wurde abgesaugt, gut abgepreßt und 2mal mit je 30 ml Äther gewaschen. Nach Trocknung im Vak. über Ätzkali wurden 19,1 g [56% d. Th., auf das eingesetzte rohe (VII) bezogen] fast weiße, kristalline Substanz (IV · HCl) erhalten.

Zur Analyse wurde sie 3mal aus einer Mischung von absol. Tetrahydrofuran und Petroläther umkristallisiert, Schmp. 151—154° (unt. Zers.).

$C_{16}H_{16}ClNO_3$ (301,77). Ber. N 13,93, Cl 11,76. Gef. N 13,95, Cl 11,56.

Das Salz ist leicht löslich in Methanol, etwas weniger in Alkohol. Durch Zusatz von absol. Äther ist es aus diesen Mitteln kristallin zu fällen, allerdings mit einem anscheinend wechselnden Gehalt an Kristallalkohol, wie der sehr unscharfe Schmp. von 70—90° und eine nicht auf stöchiometrische Verhältnisse stimmende Analyse andeuten.

Die Löslichkeit in Wasser ist gering, außerdem tritt teilweise Hydrolyse und damit verbundene Ausfällung der Base (IV) ein. Die Base ist ölig und in den gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln, Petroläther ausgenommen, löslich.

Benzoylderivat von (IV): Die Verbindung wurde nach *Schotten-Baumann* in 95proz. Rohausbeute dargestellt. Zur Analyse wurde das Produkt 2mal aus einer Mischung von Dioxan und Wasser umgefällt. Weiße Kristalle, Schmp. 160—162° (unt. Zers.).

$C_{23}H_{19}N_3O_2$ (369,41). Ber. N 11,38. Gef. N 11,43.

Acetylderivat von (IV): Das Derivat wurde durch kurzes Erhitzen der Base (IV) mit Essigsäureanhydrid am Wasserbad in 93proz. Rohausbeute gewonnen. Zur Analyse wurde die Substanz aus Methanol-Wasser umkristallisiert; Schmp. 95—97° (Gleichgewicht).

$C_{18}H_{17}N_3O_2$ (307,34). Ber. N 13,67. Gef. N 13,53.

Versuch 4: *β-Diphenylmethylenaminoxy-α-aminopropionsäuremethylester* (III)

20,0 g (0,066 Mol) rohes β-Diphenylmethylenaminoxy-α-aminopropionitrilhydrochlorid [(IV) · HCl] wurden in 60 ml absol. Methanol gelöst, 60 ml bei Zimmertemp. mit HCl gesättigtes Methanol zugesetzt und am Rückfluß erhitzt. Dabei kristallisierte nach kurzer Zeit so viel Substanz [(VIII) · HCl] aus, daß das ganze Reaktionsgemisch von einem festen Kristallkuchen durchsetzt war. Es wurde solange am Rückfluß erhitzt, bis diese Kristallmasse verschwunden war und einer geringen Menge neu ausgefallenem Ammoniumchlorid Platz gemacht hatte (24 Stdn.).

Dann wurde der Alkohol größtenteils verdampft und der Rückstand in 600 ml Wasser und 150 ml Äther verteilt. Die Wasserphase wurde mit 100 ml Äther nachgeschüttelt, mit Kohle entfärbt, mit $NaHCO_3$ alkalisiert und die dabei entstehende Fällung in Äther aufgenommen. Nach dem Trocknen der Ätherlösung wurde eingedampft und das zurückbleibende Öl in 15 ml absol. Methanol gelöst, Äther-Salzsäure bis zur sauren Reaktion zugesetzt und durch Kratzen die Kristallisation eingeleitet. Nach Zusatz von 60 ml absol. Äther wurde das Kristallisat abgesaugt, mit absol. Äther gewaschen und im Vak. über festem KOH getrocknet; 14,4 g, Ausb. 65% d. Th. Dieses Material war für die weiteren Umsetzungen rein genug.

Zur Analyse wurde die Substanz einige Male aus absol. Methanol mit absol. Äther umgefällt; Schmp. 172—174° (unt. Zers.).

$C_{17}H_{19}ClN_2O_3$ (334,80). Ber. OCH_3 9,27. Gef. OCH_3 9,17.

Das Salz ist leicht löslich in Wasser [wo es im Gegensatz zu (IV) · HCl nicht der Hydrolyse unterliegt], ebenso in Methanol und Alkohol. Die Base ist ölig.

Benzoylderivat: Die Verbindung wurde nach *Schotten-Baumann* in 96proz. Ausbeute dargestellt.

Zur Analyse wurde das Rohprodukt zunächst 2mal aus Methanol-Wasser umgefällt und schließlich aus absol. Methanol umkristallisiert; Schmp. 93—95° (Gleichgewicht).

$C_{24}H_{22}N_2O_4$ (402,43). Ber. N 6,96. Gef. N 6,92.

Chlorhydrat des β-Diphenylmethylenaminoxy-α-aminopropionsäureamids (VIII) · HCl

Die Substanz wurde aus dem oben beschriebenen Ansatz als Zwischenprodukt isoliert.

Zur Analyse wurde 2mal aus absol. Methanol mit absol. Äther umgefällt; Schmp. 216—219° (unt. Zers.).

$C_{16}H_{18}ClN_3O_2$ (319,79). Ber. N 13,14. Gef. N 13,26.

Die Verbindung ist schwer löslich in kaltem Wasser, leicht in heißem, doch tritt geringe Hydrolyse unter Fällung der Base ein, wenn der Lösung nicht etwas Salzsäure zugesetzt wird. Die Base (VIII) ist ölig.

Benzoylderivat: Nach *Schotten-Baumann* gelang die Benzoylierung von (VIII) in 93proz. Ausbeute.

Zur Reinigung wurde das Rohmaterial zunächst aus Methanol-Wasser umgefällt und dann noch 2mal aus absol. Methanol umkristallisiert (Schmp. 180—182°).

$C_{23}H_{21}N_3O_3$ (387,42). Ber. N 10,85. Gef. N 10,79.

Versuch 5: β-*Diphenylmethylenaminoxy-α-aminopropionsäure* (IX)

2,00 g (6,0 mMol) (III) · HCl wurden in 5 ml Methanol gelöst, 10 ml 2 n NaOH zugesetzt und die dabei entstandene Emulsion kräftig geschüttelt. Schon nach 2 Min. war eine klare Lösung entstanden, die nach Filtration mit verd. Essigsäure bis zur deutlich sauren Reaktion versetzt wurde. Die dadurch ausgefällte Substanz wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im Vak. über Ätzkali bei Zimmertemp. getrocknet; Ausb. 1,64 g (88% d. Th.). Das Material wurde aus 280 ml Wasser umkristallisiert; 1,48 g, Schmp. 145 bis 148° (unt. Zers.).

Zur Analyse wurde noch 2mal aus Wasser umkristallisiert, wobei sich der Schmp. nicht mehr veränderte. Schließlich wurde die Substanz bei Zimmertemp. über festem KOH bei 0,5 mm getrocknet.

$C_{16}H_{16}N_2O_3 \cdot 1{,}5\ H_2O$ (311,32). Ber. C 61,72, H 6,15. Gef. C 62,22, H 6,32.

Versuch 6: β-*Aminoxy-α-aminopropionsäuremethylester* (II)

3,00 g (9,0 mMol) β-Diphenylmethylenaminoxy-α-aminopropionsäuremethylester-hydrochlorid (III) · HCl wurden in 6 ml Methanol heiß gelöst, 12 ml heiße konz. HCl zugesetzt und 4 Min. am Rückfluß erhitzt. Dann wurde abgekühlt, mit 12 ml Wasser verdünnt und das Gemisch 2mal mit je 30 ml Äther ausgeschüttelt. Nach Filtration wurde die Salzsäure bei 30 bis 40° Badtemp. innerhalb 3 bis 4 Stdn. im Vak. auf Eis verdampft, der trockene Rückstand, der noch stark nach Salzsäure roch, mit absol. Benzol versetzt und wieder eingedampft, um die letzte Feuchtigkeit zu entfernen. Diese Operation wurde 2mal wiederholt, dann das dabei entstandene schaumige Harz in 3 ml absol. Methanol warm gelöst, abgekühlt und 15 ml mit HCl gesätt. absol. Methanol zugesetzt. Nach 24stdg. Stehen bei Zimmertemp.

wurde das Lösungsmittel abgesaugt, der Rückstand wieder wie oben mit Benzol behandelt, in 5 ml heißem absol. Methanol gelöst und filtriert. Durch allmähliche Zugabe von etwa 20 ml absol. Äther wurde eine schön kristalline, weiße Substanz erhalten, die abgesaugt, mit einer Mischung von absol. Methanol und Äther (1:5) gewaschen und sofort wieder in 5 ml absol. Methanol gelöst wurde, da das Produkt hygroskopisch war. Nun wurde die Fällung mittels absol. Äther wiederholt und dabei 1,323 g (71% d. Th.) kristallines Dichlorhydrat erhalten, das sich an der Luft als völlig beständig erwies. Schmp. 136—140° (unt. Zers.): Literaturangabe[1]; Schmp. 128—131°.

$C_4H_{12}Cl_2N_2O_3$ (207,07). Ber. Cl 34,3. Gef. Cl 34,5.

Das Salz ist sehr leicht löslich in Wasser, gut in Methanol, weniger in Alkohol und unlöslich in Chloroform. Die Base (II) ist leicht wasserlöslich.

Versuch 7: DL-*4-Amino-isoxazolidon* (I)

200 mg (0,97 mMol) β-Aminoxy-α-aminopropionsäuremethylesterbishydrochlorid, (II) · 2HCl, wurden in 5 ml absol. Äthanol suspendiert, 7,80 ml einer Lösung von Triton-B in Äthanol (0,41 n) zugesetzt und 30 Min. stehen gelassen. Dann wurde in einer Eis-Kochsalz-Mischung auf — 15° gekühlt und 0,44 ml einer frisch bereiteten 3,1 n Lösung von Essigsäure in absol. Äthanol tropfenweise zugegeben und gekratzt. Es begann sich allmählich eine feinkristalline Substanz abzuscheiden, die sich dann rasch vermehrte. Nach 1 Stde. wurde abgesaugt, die Kristalle mit absol. Äthanol und anschließend mit absol. Äther gewaschen und über festem KOH im Vak. getrocknet; 70 mg, Schmp. 142—144°; Ausb. 71% d. Th. (Literaturangaben[1, 2, 3]: Schmp. 138—142°).

Aus einer Reihe anderer gleichartiger Ansätze wurden Chargen der Substanz erhalten, deren mikroskopisches Bild jeweils stark verschieden war, und die sich auch in ihren Zersetzungspunkten beträchtlich unterschieden (136—144°).

Zur Analyse wurde eine Charge verwendet, die direkt aus der Reaktionslösung, wie oben beschrieben, jedoch bei Zimmertemp. ausgefällt und nicht weiter gereinigt worden war; Schmp. 140—142° (unt. Zers.).

$C_3H_6N_2O_2$ (102,09). Ber. C 35,29, H 5,92, N 27,44.
Gef. C 35,76, H 5,84, N 27,18.

Versuch 8: *3,6-Diaminoxymethyl-2,5-diketopiperazin* (X) *aus* β-*Aminoxy*-α-*aminopropionsäuremethylester* (II)

1,00 g (4,83 mMol) (II) · 2HCl wurden in 50 ml absol. Äthanol gelöst, 35 ml 0,45 n Triton-B-Lösung (15,7 mMol) hinzugefügt und das Reaktionsgemisch 2 Stdn. stehen gelassen. Dann wurden 1,92 g (32 mMol) Eisessig zugesetzt und, ohne die Kristallisation anzuregen, stehen gelassen. Nach 12 Stdn. hatte sich eine geringe Menge eines rosa gefärbten Niederschlages gebildet, der abfiltriert wurde. Aus der klaren Lösung schieden sich dann allmählich Kristalle ab, die sich, zu Warzen vereinigt, an Wänden und Boden des Reaktionsgefäßes absetzten. Nach 48 Stdn. wurde abgesaugt, der Niederschlag mit absol. Äthanol und absol. Äther gewaschen und getrocknet. 345 mg farblose, nicht gut ausgebildete Kristalle, die beim langsamen Erhitzen unter dem Mikroskop zwischen 165—180° eine schwache Gasentwicklung zeigten und sich allmählich dunkel färbten, ohne aber ihre Formen bis 300° merklich zu verändern. Ausb. 70% d. Th. Die Kristalle wurden in 3 ml Wasser warm gelöst, filtriert und die Lösung mit etwa 20 ml Alkohol versetzt. Es kristal-

lisierten etwa 250 mg einer Substanz aus, die sich aus zwei verschiedenen Kristallsorten zusammensetzte. Im Mikroskop waren große Körner und feine, schön ausgebildete Nadeln in schätzungsweise gleicher Menge zu unterscheiden. Beide Formen waren doppelbrechend und zeigten bei langsamem Erhitzen die oben beschriebenen Eigenschaften. Bei sehr raschem Erwärmen schmolz die Substanz bei 175—180° unter stürmischer Gasentwicklung.

Da eine quantitative Bestimmung ergab, daß das Produkt noch 1,5—2% Cycloserin enthielt, wurde noch einmal aus Äthanol-Wasser umkristallisiert. Die Eigenschaften der Substanz änderten sich dabei aber nicht mehr merklich. Die Reaktion auf Cycloserin war nun negativ.

$C_6H_{12}N_4O_4$ (204,19). Ber. C 35,29, H 5,92, N 27,44.
Gef. C 35,77, H 6,03, N 26,97.

Versuch 9: *Die optische Spaltung von* DL-β-*Diphenylmethylenaminoxy-α-aminopropionsäuremethylester* (III) mit D-*Dibenzoylweinsäure; Isolierung* von D-(III)

15,00 g (0,045 Mol) (III) · HCl wurden in Wasser gelöst und $NaHCO_3$ bis zum Ende der Gasentwicklung zugesetzt. Die dabei ausgefallene Base wurde in Äther aufgenommen, die Lösung mit Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Das zurückbleibende Öl wurde in 100 ml absol. Äthanol gelöst. Außerdem wurde eine Lösung von 16,8 g (0,045 Mol) Dibenzoylweinsäurehydrat in 425 ml absol. Alkohol bereitet. Die beiden Lösungen wurden vereinigt, durch Kratzen zur Kristallisation angeregt und bei Zimmertemp. stehen gelassen. Als sich nach etwa 14 Stdn. die Menge des Niederschlages nicht mehr vergrößerte, wurde abgesaugt, mit wenig absol. Alkohol und Äther gewaschen und bei 80° getrocknet (11,1 g). Das Produkt wurde in 350 ml absol. Alkohol heiß gelöst und die Lösung stehen gelassen, bis sich die Fällung, die beim Abkühlen allmählich auftrat, nicht weiter vermehrte. Nach etwa 10 Stdn. wurde abgesaugt, mit wenig absol. Alkohol und Äther gewaschen und bei 80° getrocknet (6,30 g). Dieses Material wurde auf die eben beschriebene Art noch einmal aus 230 ml absol. Alkohol umkristallisiert; 3,94 g (26% d. Th.), Schmp. 165° (unt. Zers.).

Die Substanz kristallisiert in schönen, großen Spießen. Sie ist sehr schwer löslich in Wasser und wird daher durch $NaHCO_3$-Lösung nur sehr langsam zersetzt. In apolaren Lösungsmitteln ist die Verbindung unlöslich.

Die Erhöhung der optischen Reinheit des Salzes ist mit einer beträchtlichen Verringerung der Löslichkeit verbunden.

Aufarbeitung des Ansatzes: Das Salz wurde in einen Schütteltrichter gebracht, 1 g $NaHCO_3$ sowie 50 ml Wasser und ebensoviel Äther zugesetzt und durch längeres Schütteln alles feste Material in Lösung gebracht. Die Ätherphase wurde abgetrennt, mit gesättigter $NaHCO_3$-Lösung noch einmal geschüttelt, mit Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (1,8 g) wurde in absol. Methanol gelöst, Äther-Salzsäure bis zur sauren Reaktion zugesetzt und mit absol. Äther das Hydrochlorid möglichst weitgehend ausgefällt. Der Niederschlag wurde abgesaugt, mit absol. Äther gewaschen und im Vak. über Ätzkali getrocknet; 1,74 g, Schmp. des D-(III) · HCl: 178 bis 180° (unt. Zers.); $[\alpha]_D^{20} = -19{,}6°$ ($c = 9{,}28$ in Wasser).

Aufarbeitung der Mutterlaugen: Zur Isolierung des optisch unreinen (III) aus den Mutterlaugen wurden die alkohol. Lösungen mit der doppelten Menge Wasser versetzt und die dabei ausfallende kristalline Masse abgesaugt. Das

Material wurde, wie oben für das reine, optisch aktive Salz beschrieben, in das Hydrochlorid von (III) übergeführt.

Versuch 10: D-*4-Aminoisoxazolidon* (I) aus D-β-*Diphenylmethylenaminoxy-α-aminopropionsäuremethylester* (III)

Der Versuch wurde genau nach den in Vers. 6 und Vers. 7 für das racem. Material gegebenen Vorschriften mit Ausgangsmaterial nicht maximaler optischer Reinheit durchgeführt.

1,00 g (3,0 mMol) (III) · HCl, $[\alpha]_D^{20} = -18.2°$, ergaben 385 mg (II) · · 2 HCl. Daraus wurden 115 mg kristallines Cycloserin (I) erhalten; Schmp. 147—150° (unt. Zers.); $[\alpha]_D^{20} = +109°$ ($c = 1{,}00$ in Wasser). Ausb.: 38% d. Th., bezogen auf (III) · HCl (die Fällung des Cycloserins wurde bei 20° vorgenommen). Literaturangabe[1]: D-Cycloserin: Schmp. 154—155°, $[\alpha]_D^{20} = +116°$ ($c = 1{,}0$ in Wasser).

Über die Wolffsche Umlagerung von 1-Diazo-3-brom-ω-phthalimido-alkanonen-(2)[1]

Von

J. Michalský, M. Holík und A. Podpěrová

Aus dem Institut für Organische Chemie der Masaryk-Universität in Brünn

(Eingegangen am 17. September 1959)

Die in der klassischen Form mittels Silberoxyd durchgeführte *Wolff*sche Umlagerung der drei homologen 1-Diazo-3-brom-ω-phthalimidoalkanone-(2) führt zu den α,β-ungesättigten ω-Phthalimido-alkencarbonsäureestern. Die γ-Phthalimido-crotonsäure und die 5-Phthalimido-penten-(2)-säure sowie ihre Methylester lagern an die Doppelbindung glatt Diazomethan an, unter Bildung der entsprechenden Pyrazolinderivate.

In der vorangehenden Mitteilung[1] konnten wir zeigen, daß weder bei der Anwendung der klassischen *Wolff*schen Umlagerung, noch ihrer *Wilds-Meader*schen Abart[2] das 1-Diazo-3-brom-4-phthalimido-butanon-(2) (I) den gewünschten β-Brom-γ-phthalimido-buttersäureester liefert, sondern daß über den letztgenannten, vorübergehend entstehenden Ester hinaus die Reaktion unter Bromwasserstoffabspaltung zum γ-Phthalimido-crotonsäureester (II) weiterläuft. Einen ähnlichen Ablauf der *Wilds-Meader*schen[2] bzw. *Horner*schen[3] Variationen des *Arndt-Eistert*schen Säureaufbauverfahrens konnten auch *Roedig* und *Lunk*[4] verzeichnen, die aus dem Diazomethylpentachloräthylketon ebenfalls nur die Tetrachlorcrotonsäure bzw. ihre Ester, jedoch keine Spur von Pentachlorbuttersäure isoliert haben. Demgegenüber berichten *Brown* und *Musgrave*[5] über die *Wolff*sche Umlagerung des Diazo-trichloracetons, in deren Verlauf keine Halogen-

---

[1] *J. Michalský* und *I. Raková*, J. prakt. Chem. [4] **8**, 181 (1959).

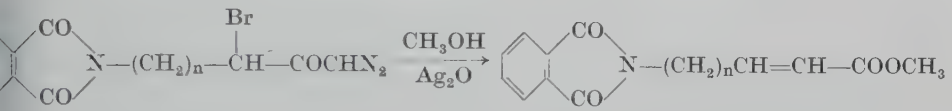
[2] *A. L. Wilds* und *A. L. Meader* jr., J. org. Chem. **13**, 763 (1948).

[3] *L. Horner*, *E. Spietschka* und *A. Gross*, Ann. Chem. **573**, 17 (1951); *L. Horner* und *E. Spietschka*, Chem. Ber. **85**, 225 (1952).

[4] *A. Roedig* und *H. Lunk*, Chem. Ber. **87**, 971 (1954).

[5] *F. Brown* und *W. K. R. Musgrave*, J. Chem. Soc. [London] **1953**, 2087.

wasserstoffabspaltung beobachtet wurde. Bei der *Wolff*schen Umlagerung des 1-Diazo-3-brom-4-phthalimido-butanons-(2) in der *Wilds-Meader*schen Modifikation hat der während des Umsatzes freigewordene Bromwasserstoff sogar das bis dahin unumgesetzte Diazoketon angegriffen, so daß wir neben dem ω-Phthalimido-crotonsäureester auch das 1,3-Dibrom-4-phthalimido-butanon-(2) fassen konnten[1]. Auf ähnliche Weise wie das 1-Diazo-3-brom-4-phthalimido-butanon-(2) (I) konnten nun auch die dazu homologen 1-Diazo-3-brom-5-phthalimido-pentanon-(2) (III) und 1-Diazo-3-brom-6-phthalimido-hexanon-(2) (V) der *Wolff*schen Umlagerung unterzogen und zu dem 5-Phthalimido-penten-(2) (IV) bzw. 6-Phthalimido-hexen-(2)-säuremethylester (VI) umgewandelt werden. Katalytische Hydrierung dieser α,β-ungesättigten Ester führte zu den Phthalimido-alkancarbonsäureestern, die saure Hydrolyse zu der einheitlichen 5-Phthalimido-penten-(2)- und 6-Phthalimido-hexen-(2)-säure.



I: n = 1
III: n = 2
V: n = 3

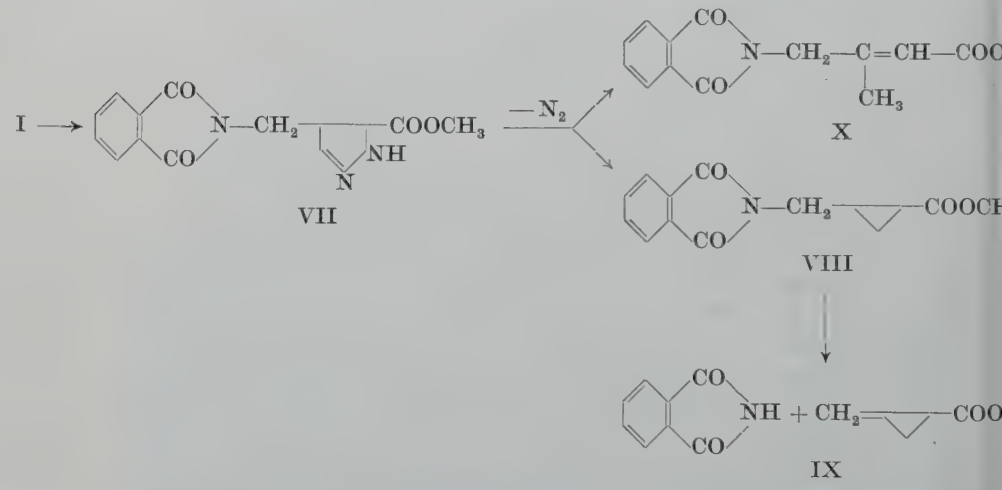
II: n = 1
IV: n = 2
VI: n = 3

Durch Hydrolyse des γ-Phthalimido-crotonsäuremethylesters mit 37proz. HCl wurden Präparate vom Schmp. 164—165° gewonnen. Nach dem Umlösen aus Eisessig schmolz die freie Säure — ebenso wie die durch Verseifung desselben Esters mittels verd. Schwefelsäure dargestellte Substanz — bei 194—196°. Die den niedrigeren Schmelzpunkt aufweisenden Produkte der Hydrolyse zeigten zum Unterschied von den höherschmelzenden bei der Nachprüfung stets etwas niedrigere Verbrennungswerte und erwiesen sich zuletzt als aus der γ-Phthalimido-crotonsäure und β-Chlor-γ-phthalimido-buttersäure bestehende Stoffgemische. Es gelang uns auf verhältnismäßig einfache Weise, die für andere Zwecke bestimmte β-Chlor-γ-phthalimido-buttersäure[1] aus dem Gemisch abzutrennen.

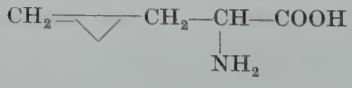
Wurde das Stoffgemisch mit Diazomethan behandelt, so kam es unter Esterifizierung der freien Carboxylgruppe gleichzeitig zur Anlagerung von Diazomethan an die Doppelbindung des γ-Phthalimido-crotonsäuremethylesters. Der gebildete 4-Phthalimidomethyl-Δ^2-pyrazolin-carbonsäure-(5)-methylester (VII), schied sich infolge seiner geringen Löslichkeit in Äther praktisch vollkommen aus. Aus den eingeengten ätherischen Mutterlaugen wurde weiter eine in schön entwickelten Prismen kristallisierende Substanz vom Schmp. 93—94° isoliert, die als β-Chlor-γ-phthalimido-buttersäuremethylester identifiziert werden konnte. Durch Umwandlung dieses Esters in den γ-Phthalimido-crotonsäuremethylester, die mit der leichten Abspaltbarkeit des Chlorwasserstoffs verbunden war,

wurde die β-Stellung des Chloratoms in dem β-Chlor-γ-phthalimido-buttersäuremethylester gesichert. Den oben erwähnten 4-Phthalimidomethyl-Δ^2-pyrazolin-carbonsäure-(5)-methylester (VII) konnten wir auch aus dem γ-Phthalimido-crotonsäuremethylester (I) durch Diazomethananlagerung an die Doppelbindung gewinnen.

Wie die meisten Pyrazoline, fällt auch der 4-Phthalimidomethyl-Δ^2-pyrazolin-carbonsäure-(5)-methylester (VII) bei den Temperaturen, die oberhalb des Schmelzpunktes liegen (170—200°), einer interessanten Zersetzung anheim. Allem Anschein nach geht diese mit Stickstoffentwicklung verbundene Spaltung, wie aus den vorläufigen Versuchen geschlossen werden kann, in zwei Richtungen vor sich, und zwar über den Phthalimidomethyl-cyclopropan-carbonsäuremethylester (VIII) zum Methylen-cyclopropan-carbonsäuremethylester (IX) und Phthalimid einerseits und zum β-Methyl-γ-phthalimido-crotonsäuremethylester (X) andererseits.



Über die experimentellen Einzelheiten des erwähnten Spaltungsprozesses soll später ausführlicher berichtet werden. In diesem Zusammenhang ist erwähnungswert, daß der Methylen-cyclopropan-carbonsäureäthylester erst vor kurzem von *Carbon*, *Martin* und *Swett*[6] auf anderem Wege dargestellt und zum synthetischen Aufbau des Hypoglycins A (XI) herangezogen wurde.

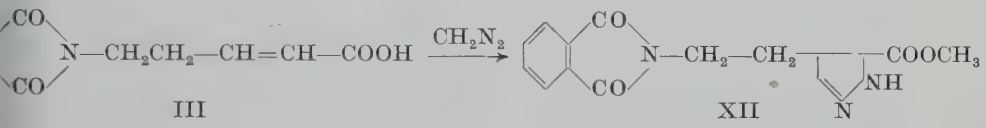


XI

[6] *J. A. Carbon, W. B. Martin* und *L. R. Swett*, J. Amer. Chem. Soc. **80**, 1002 (1958).

Die von uns beobachtete Spaltungsweise der Phthalimidomethylgruppierung in dem durch thermische Zersetzung des 4-Phthalimidomethyl-Δ^2-pyrazolin-carbonsäure-(5)-methylesters (VII) zweifellos vorübergehend auftretenden Phthalimidomethyl-cyclopropan-carbonsäuremethylester (VIII) könnte weiter gleichfalls von Bedeutung sein, und zwar im Hinblick auf die vom *Blomquist*[7] geplante Synthese der vom theoretischen Standpunkt aus sehr interessanten Di- bzw. Tri-methylencyclopropane. *Blomquist* und *Longone*[7] haben zu diesem Zweck bereits einige Tosyloxymethyl- und quartäre Trimethylammoniummethyl-cyclopropane synthetisiert, die weiterhin zu Methylen-cyclopropanen gespalten werden sollen.

Eine ausgeprägte Tendenz der Doppelbindung, Diazomethan anzulagern, zeigt auch die 5-Phthalimido-penten-(2)-säure, aus der auf diese Weise der 4-(β-Phthalimidoäthyl)-Δ^2-pyrazolin-carbonsäure-(5)-methylester (XII) glatt entsteht.



III XII

Wahrscheinlich infolge der weit abgeschwächten Reaktivität der Doppelbindung in der 6-Phthalimido-hexen-(2)-säure, die sich schon im langsameren Ablauf der Wasserstoffanlagerung bei der katalytischen Hydrierung deutlich macht, gelang es uns bis jetzt nicht, durch Einwirkung des Diazomethans das entsprechende Pyrazolinderivat zu gewinnen.

Diese Arbeit wird in verschiedenen Richtungen weitergeführt.

Experimenteller Teil

γ-Phthalimido-crotonsäure[1]*:* 8 g γ-Phthalimido-crotonsäuremethylester[1] (Schmp. 103—104°) wurden mit einem Gemisch aus 50 ml 37proz. HCl und 50 ml Essigsäure 2 Stdn. lang auf dem siedenden Wasserbad hydrolysiert. Die Lösung wurde dann unter vermindertem Druck abgedampft und der kristalline Rückstand aus heißem Wasser umgelöst. Die isolierten Kristalle zeigten nach dreimaligem Umkristallisieren aus Wasser den gleichen Schmelzpunkt 164—165°. Ausb. 7 g (92,8% d. Th.). Das nach dem Umlösen aus Eisessig erhaltene Präparat vom Schmp. 194—196° wurde analysiert.

$C_{12}H_9NO_4$ (231,2). Ber. C 62,34, H 3,92, N 6,06.
Gef. C 62,15, H 3,75, N 5,98.

γ-Phthalimido-crotonsäure: 100 mg des γ-Phthalimido-crotonsäuremethylesters wurden mit verd. H_2SO_4 in 5 ml Eisessig durch einstündiges Erhitzen auf dem siedenden Wasserbad verseift. Die Lösung wurde dann unter vermindertem Druck stark eingeengt, die ausgeschiedenen Kristalle gut mit Wasser gewaschen und aus heißem Wasser umgelöst. Die kristalline Säure

[7] *A. T. Blomquist* und *D. T. Longone*, J. Amer. Chem. Soc. **81**, 2012 (1959).

zeigte in Übereinstimmung mit dem oben beschriebenen aus Eisessig gereinigten Präparat den Schmp. 194—196°. Ausb. quantitativ.

$C_{12}H_9NO_4$ (231,2). Ber. C 62,34, H 3,92, N 6,06.
Gef. C 61,58, H 3,57, N 5,80.

4-Phthalimidomethyl-Δ^2-pyrazolin-carbonsäure-(5)-methylester: Das durch Hydrolyse des γ-Phthalimido-crotonsäuremethylesters mit HCl gewonnene Präparat (7 g) vom Schmp. 164—165° wurde portionsweise im Laufe von 10 Min. in äther. Diazomethanlösung (dargestellt aus 20 g Nitroso-methylharnstoff) eingetragen. Nach halbstündigem Stehen wurde die Lösung rasch filtriert. Gleich danach setzte Kristallabscheidung ein. Nach 24stdg. Stehen bei Zimmertemp. wurden die Kristalle abgetrennt und an der Luft getrocknet. Ausb. 3 g, Schmp. 164—166° (Zers. unter Stickstoffentwicklung). Nach dem Umlösen aus Methanol blieb der Schmp. unverändert.

$C_{14}H_{13}N_3O_4$ (287,3). Ber. C 58,54, H 4,56, N 14,64.
Gef. C 58,38, H 4,60, N 14,83.

β-Chlor-γ-phthalimido-buttersäuremethylester: a) Nach der Abtrennung des oben beschriebenen 4-Phthalimidomethyl-Δ^2-pyrazolin-carbonsäure-(5)-methylesters wurde die zurückbleibende äther. Lösung eingeengt. Es schieden sich bald 3,9 g einer bei 94—95° schmelzenden Substanz in Form von schön entwickelten Prismen ab. Nach Umkristallisieren aus Methanol blieb der Schmp. unverändert.

$C_{13}H_{12}ClNO_4$ (281,7). Ber. C 55,43, H 4,29, N 4,97, Cl 12,59.
Gef. C 55,83, H 4,92, N 5,00, Cl 12,84.

b) 200 mg β-Chlor-γ-phthalimido-buttersäure (Schmp. 169—170°) wurden in überschüssige äther. Diazomethanlösung eingetragen. Nach 12stdg. Stehen wurde die Lösung filtriert und eingeengt. Es schieden sich farblose Prismen aus, die, aus Methanol umkristallisiert, bei 94—95° schmolzen.

$C_{13}H_{12}ClNO_4$ (281,7). Ber. C 55,43, H 4,29, N 4,97, Cl 12,59.
Gef. C 55,57, H 4,66, N 4,90, Cl 12,80.

γ-Phthalimido-crotonsäuremethylester aus β-Chlor-γ-phthalimido-buttersäuremethylester: 200 mg β-Chlor-γ-phthalimido-buttersäuremethylester, gelöst in 50 ml Methanol, wurden 6 Stdn. lang mit überschüssigem, frisch gefälltem Ag_2O auf siedendem Wasserbad erhitzt. Kurz nach dem Reaktionseintritt kam es zur milchigen Trübung der methanol. Schicht. Nach dem Reaktionsablauf wurde das Gemisch kurz mit Aktivkohle behandelt und auf 2 ml eingeengt. Nach dem Abkühlen schieden sich perlmutterglänzende Blättchen ab, die, nochmals aus Methanol umgelöst, übereinstimmend mit einem auf anderem Wege dargestellten Präparat[1] bei 103—104° schmolzen.

$C_{13}H_{11}NO_4$ (245,2). Ber. C 63,68, H 4,52, N 5,71.
Gef. C 63,53, H 4,38, N 5,68.

4-Phthalimidomethyl-Δ^2-pyrazolin-carbonsäure-(5)-methylester: 400 mg γ-Phthalimido-crotonsäuremethylester wurden unter raschem Auflösen in die überschüssige äther. Diazomethanlösung auf einmal eingetragen. Nach 20stdg. Stehen wurden die Kristalle abgetrennt (360 mg). Nach Einengen der Mutterlaugen wurden weitere 25 mg des Pyrazolins derselben Reinheit

gewonnen. Gesamtausbeute 82,3% d. Th. Zur Analyse wurde das Präparat aus Methanol umgelöst. Schmp. 164–166° (Zers. unter N_2-Entwicklung).

$C_{14}H_{13}N_3O_4$ (287,3). Ber. C 58,54, H 4,56, N 14,63.
Gef. C 59,24, H 4,81, N 14,46.

β-Chlor-γ-phthalimido-buttersäure: 500 mg des β-Chlor-γ-phthalimido-buttersäuremethylesters wurden mit einem Gemisch von 37proz. HCl und Eisessig (1:1) 1,5 Stdn. lang hydrolysiert. Die Lösung wurde dann zur Trockne abgedampft und der kristalline Rückstand aus heißem Wasser unter Zusatz von Aktivkohle umgelöst. Schmp. 169—170°.

$C_{12}H_{10}ClNO_4$ (267,7). Ber. C 53,82, H 3,76, N 5,23.
Gef. C 54,02, H 4,32, N 5,51.

1-Diazo-3-brom-5-phthalimido-pentanon-(2): Die Lösung von 4,5 g α-Brom-γ-phthalimido-buttersäure in 50 ml Thionylchlorid wurde 2 Stdn. zum Sieden erhitzt. Das überschüssige Thionylchlorid wurde dann im Vak. entfernt, der zurückbleibende Rückstand in Benzol aufgenommen und tropfenweise zur auf −15° abgekühlten äther. Diazomethanlösung (aus 10 g Nitroso-methylharnstoff) zugegeben. Nach 12 Stdn. bei −10° wurden die gelblichen Nadeln des Diazoketons gesammelt und aus Methanol umkristallisiert. Ausb. 2,5 g (51,6% d. Th.), Schmp. 120°.

$C_{13}H_{10}BrN_3O_3$ (336,2). Ber. N 12,50. Gef. N 12,21.

1,3-Dibrom-5-phthalimido-pentanon-(2): 500 mg 1-Diazo-3-brom-5-phthalimidopentanon-(2) wurden in 10 ml Eisessig suspendiert und zu der Suspension 40proz. HBr solange zugetropft, bis die Stickstoffentwicklung nachließ. Nach halbstdg. Stehen wurde die Lösung mit 100 ml Wasser verdünnt, die ausgeschiedenen Kristalle gesammelt und aus Methanol umkristallisiert. Ausb. 450 mg (77,6% d. Th.), Schmp. 96—97°.

$C_{13}H_{11}Br_2NO_3$ (389,1). Ber. C 41,63, H 2,95, N 3,60.
Gef. C 42,33, H 3,03, N 3,65.

1-Chlor-3-brom-5-phthalimido-pentanon-(2): Dieses Chlorketon wurde in ähnlicher Weise wie das vorher beschriebene Dibromketon dargestellt. Aus 200 mg 1-Diazo-3-brom-5-phthalimido-pentanon-(2) wurden durch Umsatz mit 37proz. HCl in Eisessig 180 mg (87,8% d. Th.) des Chlorbromketons gewonnen, das nach dem Umlösen aus Methanol lange farblose Nadeln vom Schmp. 95,5° bildete.

$C_{13}H_{11}ClBrNO_3$ (344,6). Ber. C 45,31, H 3,14, N 4,07.
Gef. C 45,64, H 3,28, N 4,15.

5-Phthalimido-penten-(2)-säuremethylester: Zu der auf 60° erhitzten Lösung von 8 g 1-Diazo-3-brom-5-phthalimido-pentanon-(2) in 150 ml frisch destill. Methanol wurde im Laufe einer Stde. eine methanol. Suspension von frisch gefälltem Ag_2O (dargestellt aus 8 g $AgNO_3$) zugefügt. Nachdem die anfängliche stürmische Reaktion abgeklungen war, wurde das Reaktionsgemisch noch weitere 10 Stdn. im Sieden gehalten, mit Aktivkohle behandelt und filtriert. Aus der eingeengten Lösung schieden sich Blättchen des Esters ab, die, aus Methanol umgelöst, bei 93—94° schmolzen. Ausb. 4,8 g (77,8% d. Th.).

$C_{14}H_{13}NO_4$ (259,3). Ber. C 64,85, H 5,05, N 5,40.
Gef. C 65,18, H 5,36, N 5,23.

5-Phthalimido-penten-(2)-säure: 2,8 g 5-Phthalimido-penten-(2)-säuremethylester wurden mit einem Gemisch von 1 ml 37proz. HCl und 20 ml Eisessig eine Stunde lang auf dem siedenden Wasserbad hydrolysiert. Die Lösung wurde dann im Vak. abgedampft und der kristalline Rückstand aus heißem Wasser umgelöst. Die Säure bildet kurze Säulen vom Schmp. 202—203° (in der zugeschmolzenen Kapillare). Ausb. 2,5 g (94,4% d. Th.).

$C_{13}H_{11}NO_4$ (245,2). Ber. C 63,68, H 4,52, N 5,71.
Gef. C 63,87, H 4,90, N 5,69.

δ-Phthalimido-valeriansäuremethylester: a) Durch katalytische Hydrierung von 5-Phthalimido-penten-(2)-säuremethylester: 100 mg des Esters in 10 ml Äthanol wurden in der Anwesenheit von 50 mg 5proz. $Pd/BaSO_4$-Katalysators bei 22° und 730 mm Druck hydriert. Nach der Aufnahme der berechneten Wasserstoffmenge (20 Min.) kam die Hydrierung zum Stillstand. Die Lösung wurde nach der Abtrennung des Katalysators abgedampft, der ölige Rückstand in Methanol aufgenommen und die Lösung stark eingeengt. Nach einigem Stehen schied sich der Ester kristallin ab. Schmp. 42—43°.

$C_{14}H_{15}NO_4$ (261,3). Ber. C 64,35, H 5,78, N 5,36.
Gef. C 64,73, H 5,47, N 5,19.

b) Durch *Wolff*sche Umlagerung von 1-Diazo-5-phthalimido-pentanon-(2)[8]: Zu der auf 60° erhitzten Lösung von 10 g 1-Diazo-5-phthalimido-pentanon-(2)[9] in 150 ml Methanol wurde portionsweise eine methanol. Suspension von Ag_2O (aus 4 g $AgNO_3$ dargestellt) zugegeben. Nachdem die stürmische Anfangsreaktion abgeklungen war, wurde die Temp. auf 80° erhöht und das Reaktionsgemisch bei dieser Temp. 5 Stdn. lang gehalten, dann mit Aktivkohle behandelt, filtriert und das Methanol unter vermindertem Druck verjagt. Der ölige Rückstand wurde in Äther aufgenommen, die Lösung erneut mit Aktivkohle behandelt und der Äther abdestilliert. 9 g (89% d. Th.) des viskosen Öles kristallisierten nach einigen Tagen durch. Aus Methanol umgelöst, bildet der Ester Blättchen vom Schmp. 42—43°.

$C_{14}H_{15}NO_4$ (261,3). Ber. C 64,35, H 5,78, N 5,36.
Gef. C 64,58, H 5,63, N 5,28.

4-(β-Phthalimidoäthyl)-Δ^2-pyrazolin-carbonsäure-(5)-methylester: In überschüssige Diazomethanlösung wurden auf einmal 200 mg 5-Phthalimido-penten-(2)-säure eingetragen. Nach 12stdg. Stehen bei Zimmertemp. wurde die Lösung filtriert und eingeengt. Es kristallisierten 190 mg (77.3% d. Th.) des Pyrazolins aus. Nach dem Umlösen aus Methanol bildet es Blättchen vom Schmp. 118—121° (Zers. unter Stickstoffentwicklung).

$C_{15}H_{15}N_3O_4$ (301,3). Ber. C 59,79, H 5,02, N 13,95.
Gef. C 59,79, H 5,19, N 14,00.

1-Diazo-3-brom-6-phthalimido-hexanon-(2): Dieses Diazoketon wurde in ähnlicher Weise wie sein niedrigeres Homologes aus dem α-Brom-δ-phthalimido-valeriansäurechlorid und Diazomethan dargestellt. Aus 20 g der α-Brom-δ-phthalimido-valeriansäure wurden 17,7 g des rohen Diazoketons dargestellt (82,4% d. Th.), das, aus Methanol umkristallisiert, bei 103—104° schmolz.

$C_{14}H_{12}BrN_3O_3$ (350,2). Ber. N 12,00. Gef. N 12,22.

[8] *L. Macholán* und *L. Skurský*, Chem. Listy **49**, 1385 (1955).
[9] *J. Michalský, J. Borkovec* und *J. Hadáček*, Chem. Listy **49**, 1379 (1955).

1,3-Dibrom-6-phthalimido-hexanon-(2): Dargestellt analog dem vorherbeschriebenen 1,3-Dibrom-5-phthalimido-pentanon-(2). Ausb. 93,4% d. Th., Schmp. 99—102° (Methanol).

$C_{14}H_{13}Br_2NO_3$ (403,1). Ber. C 41,72, H 3,25, N 3,48.
Gef. C 42,04, H 3,55, N 3,41.

1-Chlor-3-brom-6-phthalimido-hexanon-(2): Dargestellt aus 1-Diazo-3-brom-6-phthalimido-hexanon-(2) wie das oben beschriebene 1-Chlor-3-brom-5-phthalimido-pentanon-(2). Ausb. 68,3% d. Th., Schmp. 111—112° (Methanol).

$C_{14}H_{13}ClBrNO_3$ (358,6). Ber. C 46,89, H 3,65, N 3,91.
Gef. C 47,53, H 4,49, N 4,09.

6-Phthalimido-hexen-(2)-säuremethylester: Der auf 60° erhitzten Lösung von 10 g 1-Diazo-3-brom-6-phthalimido-hexanon-(2) in 150 ml Methanol wurde im Laufe von 2 Stdn. die Suspension des frisch aus 8 g $AgNO_3$ gefällten Ag_2O in Methanol zugetropft. Nach 10stdg. Kochen wurde das Reaktionsgemisch mit Aktivkohle behandelt, filtriert und die Lösung eingeengt. Der kristallin abgeschiedene Methylester wurde mehrmals aus Methanol umgelöst. Schmp. 85—88°, Ausb. 4,3 g (55,1% d. Th.).

$C_{15}H_{15}NO_4$ (273,3). Ber. C 65,92, H 5,53, N 5,10.
Gef. C 65,59, H 5,90, N 5,14.

ε-Phthalimido-capronsäuremethylester: 50 mg des oben beschriebenen ungesättigten Esters wurden in 10 ml Äthanol gelöst und in Anwesenheit von 25 mg von 5proz. $Pd/BaSO_4$-Katalysator bei 20° und atmosphärischem Druck (730 mm) hydriert. Binnen 80 Min. wurde die theoretische Wasserstoffmenge aufgenommen. Die weitere Aufarbeitung erfolgte wie bei dem Hydrierungsprodukt des 5-Phthalimido-penten-(2)-säuremethylesters. Aus Methanol umkristallisiert, bildet der ε-Phthalimido-capronsäuremethylester Blättchen vom Schmp. 45—46°.

$C_{15}H_{17}NO_4$ (275,3). Ber. C 65,44, H 6,22, N 5,15.
Gef. C 65,34, H 5,86, N 5,04.

6-Phthalimido-hexen-(2)-säure: 500 mg des 6-Phthalimido-hexen-(2)-säuremethylesters wurden mit einem Gemisch von 1 ml 37proz. Salzsäure und 10 ml Essigsäure 1 Stde. hydrolysiert. Nach üblicher Aufarbeitung wurde die freie Säure vom Schmp. 153—155° (Wasser) gewonnen. Ausb. 420 mg (88% d. Th.).

$C_{14}H_{13}NO_4$ (259,3). Ber. C 64,86, H 5,05, N 5,40.
Gef. C 64,73, H 4,73, N 5,35.
C 64,73, H 5,69, N 5,48.

Synthesen von Heterocyclen. 23. Mitt.

Eine Synthese des 4-Hydroxy-carbostyrils und seiner Derivate

Von

E. Ziegler und K. Gelfert

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie der Universität Graz

(Eingegangen am 10. Oktober 1959)

4-Hydroxy-carbostyril läßt sich aus Anilin und Malonsäure (1:1,5) durch Kondensation (15 Min. bei 100°) mit $POCl_3$ in ca. 50proz. Ausb. erhalten. Die Reaktionspartner können variiert werden. Als Verdünnungsmittel eignet sich besonders Naphthalin.

Die aus N-Acetyl-anthranilsäuresalzen[1] und wasserfreien Alkalien durchführbare Synthese des 4-Hydroxy-carbostyrils ist vorzugsweise zu erwähnen. Mehr Möglichkeiten zur Variation bieten allerdings die von *E. Ziegler* und *H. Junek* ausgearbeiteten Verfahren. Das eine beinhaltet die Umsetzung des Malonsäure-dianilides mit $AlCl_3$[2] bei 300° zum 4-Anilino-carbostyril, das durch Salzsäure[3] unter Druck dann noch zum Grundkörper hydrolysiert werden muß. Das andere[4] besteht in einer Kondensation des Anilins mit Benzylmalonsäure-bis-(2,4-dichlorphenol)-ester bei 230—240° zum 3-Benzyl-4-hydroxy-carbostyril, welches durch $AlCl_3$[4] glatt entbenzylierbar ist.

Einfacher gestaltet sich in seiner Ausführung das nun zu besprechende Verfahren, das in einer Umsetzung von Anilin mit Malonsäure und $POCl_3$

---

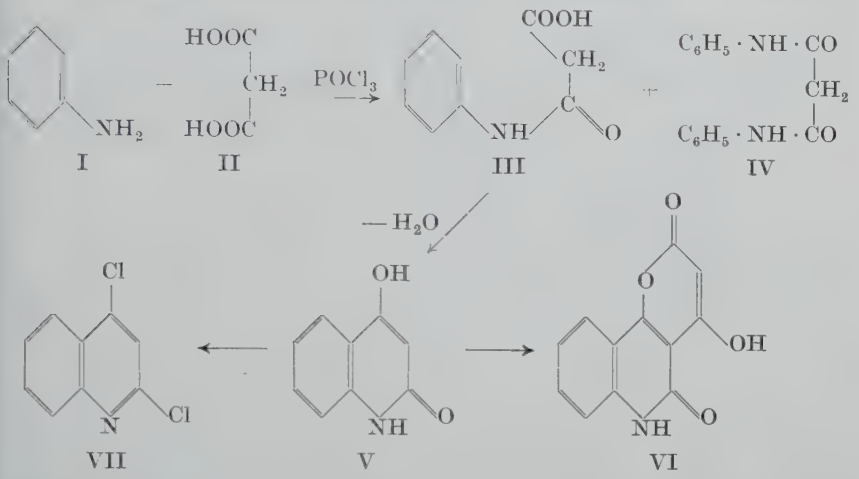
[1] Badische Anilin- und Soda-Fabrik, D. R. P. 117 167; Chem. Zbl. **1901** I, 236.

[2] Mh. Chem. **87**, 503 (1956).

[3] *St. v. Niementowski*, Ber. dtsch. chem. Ges. **38**, 2049 (1905); **40**, 4287 (1907).

[4] Mh. Chem. **90**, 762 (1959).

besteht. Bei einem Molverhältnis 2:1 bildet sich erwartungsgemäß Malonsäure-dianilid IV, daneben können aber auch Spuren an laugenlöslichen Bestandteilen (V und VI) nachgewiesen werden. Dieses ungünstige Ergebnis ändert sich bei einem Molverhältnis 1:1. In diesem



Falle entstehen rund 40% an V und nur mehr 45% an IV. Noch günstiger liegen die Dinge bei einem Verhältnis 1:1,5 bzw. 1:2 (56% V und 27% IV bzw. 62% V und 24% IV). In den beiden letzten Fällen sind die in Lauge löslichen Rohprodukte jedoch merklich gelb gefärbt, was auf eine zusätzliche Entstehung von 4'-Hydroxy-(1,2-pyrono-*5',6':3,4*-carbostyril) VI (schwer abtrennbar) schließen läßt. Die Anwendung zu großer Mengen an Malonsäure führt demnach zu einem Gemisch von V und VI. Um solche Nebenreaktionen möglichst zu unterbinden, ist es zweckmäßig, in Verdünnung zu arbeiten. Als Lösungsmittel brauchbar erweist sich besonders das Naphthalin, das nach der Reaktion leicht durch Wasserdampf entfernbar ist. Auch die Menge des $POCl_3$ ist genau zu dosieren, da ein Überschuß an diesem Mittel die Bildung des 2,4-Dichlorchinolins VII zur Folge hat. Unter Berücksichtigung all dieser Umstände hat sich folgende Vorschrift ergeben: Man setzt 1 Mol Anilin, 1,5 Mol Malonsäure, 2 bis 3 Mol $POCl_3$ und etwa 1 Mol Naphthalin durch 15 Min. bei 100° um und trennt nach Entfernung des Naphthalins die laugenlöslichen Bestandteile ab.

Diese am Beispiel des Anilins gemachten Erfahrungen lassen sich im allgemeinen auch auf seine Derivate übertragen. Die Ergebnisse dieser Versuche sind in der Tab. 1 zusammengefaßt.

Das bei dieser Kondensation in größerer oder geringerer Menge auftretende Malonsäuredianilid IV ist nicht, wie man vermuten könnte, ein Zwischenprodukt dieser Reaktion, da es als solches beim Erhitzen mit $POCl_3$ bzw. $POBr_3$ keine Cyclisierungsneigung zeigt. Wahrscheinlich tritt

das Halbanilid III als Zwischenprodukt auf, das dann entweder über das Anilid-chlorid oder direkt unter Abgabe von Wasser zu V reagiert.

Tabelle 1

Nr.	Ausgangsstoff	4-Hydroxy-carbostyril-Derivat	Ausbeute in % d. Th. mit Naphth.	ohne Naphth.
1	Anilin	Grundkörper V	50	56
2	3-Chloranilin	7-Chlor-	60	85
3	4-Methylanilin	6-Methyl-	49	54
4	2,5-Dimethyl-anilin	5,8-Dimethyl-		30
5	2,4-Dimethyl-anilin	6,8-Dimethyl-	42	46
6	2,3-Dimethyl-anilin	7,8-Dimethyl-		58
7	Diphenylamin	1-Phenyl-	42	
8	Benzylanilin	1-Benzyl-	40	
9	Anilin*	3-Benzyl-		80
10	2,5-Dimethyl-anilin*	3-Benzyl-5,8-dimethyl-		61

* mit Benzylmalonsäure

Erwähnenswert ist, daß das neue Verfahren besonders für die Synthese von in 3-Stellung substitiuerten 4-Hydroxy-carbostyrilen (Nr. 9 und 10) geeignet scheint. Die Verwendung von Naphthalin als Lösungsmittel ist hier nicht nötig, da in diesen Fällen Pyronocarbostyrile vom Typ VI nicht entstehen können.

Aus der Reihe fällt das 4-Bromanilin, das unter den üblichen Bedingungen ein Produkt gibt, das der Elementaranalyse nach als das 4-Chlor-6-brom-carbostyril anzusehen ist.

Die vorliegende Arbeit wurde mit Unterstützung der J. R. Geigy AG., Basel, durchgeführt, für die wir danken.

Experimenteller Teil

1. 4-Hydroxy-carbostyril V

a) *Ohne* Naphthalin: 4,80 g Anilin, 7,8 g Malonsäure und 17 g $POCl_3$ werden 30 Min. auf 100° erhitzt, das Rohprodukt zersetzt und zweimal aus NaOH/HCl umgefällt. Aus p-Kresol Kristalle vom Schmp. um 360°. Ausb. 4,5 g.

b) *Mit* Naphthalin: Ein analog zusammengesetztes Gemisch wird nach Zugabe von 6 g Naphthalin 15 Min. auf 100° erhitzt, das Naphthalin dann durch Wasserdampfdestillation entfernt und schließlich V durch Herauslösen mit NaOH isoliert. Ausb. 4 g.

$C_9H_7NO_2$. Ber. C 67,07, H 4,37. Gef. C 67,01, H 4,45.

2. 4-Hydroxy-7-chlor-carbostyril[2]

Aus 2,60 g m-Chloranilin, 3,10 g Malonsäure und 8,2 g $POCl_3$ entstehen nach 30 Min. bei 100° 3,30 g an gewünschtem Endprodukt. Ein analoger

Versuch im Beisein von 4 g Naphthalin liefert 2,2 g schon sehr reines 4-Hydroxy-7-chlor-carbostyril. Aus Anilin Plättchen vom Schmp. über 360°.

$C_9H_6ClNO_2$. Ber. C 55,26, H 3,09, N 7,16, Cl 18,13.
Gef. C 55,62, H 3,16, N 7,22, Cl 17,84.

3. 4-Hydroxy-6-methyl-carbostyril

Ein Gemisch von 2,20 g 4-Methyl-anilin, 3,20 g Malonsäure und 8,2 g $POCl_3$ gibt nach 30 Min. bei 100° 1,90 g, in Gegenwart von 4 g Naphthalin nach 20 Min. 1,7 g an Rohprodukt. Aus p-Kresol oder Eisessig Plättchen vom Schmp. 325° (u. Zers.).

$C_{10}H_9NO_2$. Ber. C 68,56, H 5,18, N 8,00.
Gef. C 68,67, H 5,12, N 8,08.

4. 4-Hydroxy-5,8-dimethyl-carbostyril

Ein Gemisch von 5 g 2,5-Dimethylanilin, 4 g Malonsäure und 6,2 g $POCl_3$ wird 2 Stdn. auf 100° erhitzt. Nach der üblichen Aufarbeitung verbleiben 2,2 g an in Lauge löslichem Produkt. Aus Eisessig Plättchen vom Schmp. über 360°.

$C_{11}H_{11}NO_2$. Ber. C 69,82, H 5,86, N 7,40.
Gef. C 69,95, H 5,84, N 7,71.

Der in Lauge unlösliche Anteil ist das *Malonsäure-bis-(2,5-dimethyl-anilid)*. Nadeln aus Eisessig vom Schmp. 236—237°. Ausb. 2,9 g.

$C_{19}H_{22}N_2O_2$. Ber. N 9,03. Gef. N 9,12.

5. 2,4-Dichlor-5,8-dimethyl-chinolin

Wird ein Gemisch von 2,5 g 2,5-Dimethylanilin und 2 g Malonsäure mit 25 g $POCl_3$ (Überschuß) 3 Stdn. auf 100° erhitzt und das Reaktionsprodukt mit Äther behandelt, so hinterläßt dieser beim Abdampfen 0,8 g der oben genannten Dichlorverbindung. Aus Alkohol oder Methanol Nadeln vom Schmp. 80,5°.

$C_{11}H_9Cl_2N$. Ber. C 58,43, H 4,01, N 6,20, Cl 31,36.
Gef. C 58,69, H 3,98, N 6,25, Cl 31,15.

6. 4-Hydroxy-6,8-dimethyl-carbostyril

Aus 2,4 g 2,4-Dimethylanilin, 3,2 g Malonsäure und 8,2 g $POCl_3$ entstehen nach 30 Min. bei 100° 1,7 g an in Lauge löslichem Produkt. In Gegenwart von Naphthalin (4 g) entstehen 1,6 g. Aus Anilin bzw. Eisessig Plättchen vom Schmp. 312° (u. Zers.).

$C_{11}H_{11}NO_2$. Ber. C 69,82, H 5,86, N 7,40.
Gef. C 69,87, H 5,73, N 7,28.

7. 4-Hydroxy-7,8-dimethyl-carbostyril

2,3-Dimethyl-anilin reagiert unter Zugrundelegung gleicher Verhältnisse, wie sie unter Versuch 6 angegeben sind, relativ glatt zum 4-Hydroxy-7,8-dimethyl-carbostyril. Ausb. 2,3 g. Aus Eisessig Plättchen vom Schmp. 317°.

$C_{11}H_{11}NO_2$. Ber. C 69,82, H 5,86, N 7,40.
Gef. C 69,71, H 5,92, N 7,56.

8. 1-Phenyl-4-hydroxy-carbostyril[4]

4 g Diphenylamin, 3,7 g Malonsäure, 15 g Naphthalin und 14,5 g $POCl_3$ werden 1 Stde. auf 90—110° erhitzt. Nach Entfernung des Naphthalins reibt man das Rohprodukt mit wenig Nitrobenzol an. Aus Nitrobenzol Spieße vom Schmp. 295°. Der Mischschmp. mit einem auf anderem Wege gewonnenen Präparat[4] zeigt keine Depression.

9. 1-Benzyl-4-hydroxy-carbostyril[4]

Aus 4 g Benzylanilin bilden sich unter gleichen Voraussetzungen 2,2 g an 1-Benzyl-4-hydroxy-carbostyril vom Schmp. 283°. Bei Verwendung von $POBr_3$ als Kondensationsmittel entstehen 2,4 g.

10. 3-Benzyl-4-hydroxy-cumarin[4]

3,72 g Anilin, 7,8 g Benzylmalonsäure und 12 g $POCl_3$ werden 20 Min. auf 100° erhitzt. Nach dem Umfällen aus NaOH—HCl verbleiben 8 g ziemlich reinen Produktes. Aus Alkohol oder Chlorbenzol Stäbchen vom Schmp. 214 bis 216°.

11. 3-Benzyl-5,8-dimethyl-4-hydroxy-carbostyril

Aus 2,4 g 2,5-Dimethylanilin, 3,8 g Benzylmalonsäure und 8,2 g $POCl_3$ entstehen nach 2 Stdn. bei 100° 3,4 g des gewünschten Produktes. Aus Eisessig Prismen vom Schmp. 250°.

$C_{18}H_{17}NO_2$. Ber. C 77,40, H 6,13, N 5,01.
Gef. C 77,28, H 6,08, N 5,09.

12. 4-Chlor-6-brom-carbostyril(?)

1 g p-Bromanilin, 1 g Malonsäure und 4 g Naphthalin erhitzt man nach Zugabe von 4 g $POCl_3$ 15 Min. auf 90—110°. Das nach Entfernung des Lösungsmittels verbleibende Rohprodukt wird mit Benzol angerieben und dann aus Dioxan-H_2O, später aus Dioxan allein kristallisiert. Lange Nadeln vom Schmp. 219°. Ausb. 1 g. Diese Verbindung löst sich weder in Lauge noch in Mineralsäure.

$C_9H_5BrClNO_2$. Ber. C 39,38, H 1,83, N 5,10, Cl 12,92, Br 29,11.
Gef. C 39,29, H 1,80, N 5,06, Cl 12,79, Br 29,17.

Untersuchungen über Chinone. 2. Mitt.:

Azinbildung durch Umsetzung von p-Chinonen mit o-Diaminen

Von

R. Ott

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie der Universität Graz

(Eingegangen am 26. September 1959)

Die in der 1. Mitteilung[1] beim Dibenzpyrenchinon beobachtete Phenazinbildung tritt allgemein bei der Reaktion von p-chinoiden Verbindungen mit o-Diaminen ein, wie die Umsetzungen von 2,8-Chrysenchinon, 1,4-Naphthochinon und seiner Sulfonsäure sowie p-Benzochinon mit o-Phenylendiamin und 1,2-Naphthylendiamin zeigen. Zum Unterschied von der bekannten Reaktion der o-Chinone entstehen jedoch stets Hydroxy-derivate. Als Nebenreaktion tritt die Oxydation der o-Diamine zu o-Diaminophenazinen mehr oder weniger in Erscheinung, je nach Redoxpotential des Chinons, pH-Wert der Reaktionslösung und Oxydierbarkeit des Amins. Der Reaktionsmechanismus wird erörtert.

In einer schon länger zurückliegenden Mitteilung[1] wurde über die Reaktion von o-Phenylendiamin mit einer p-chinoiden Mehrkernverbindung, nämlich dem 1,2,4.5-Dibenzpyren-3,7-chinon I berichtet, bei der ein Hydroxy-azin II entsteht.

Eine Azin- bzw. Chinoxalinbildung gilt seit ihrer Entdeckung durch *O. Hinsberg*[2] bzw. *G. Körner*[3] als charakteristisch für die Reaktion von o-Diaminen mit 1,2-Dicarbonylverbindungen bzw. o-Chinonen und dient bekanntlich seither als Nachweisreaktion für jede der beiden Komponen-

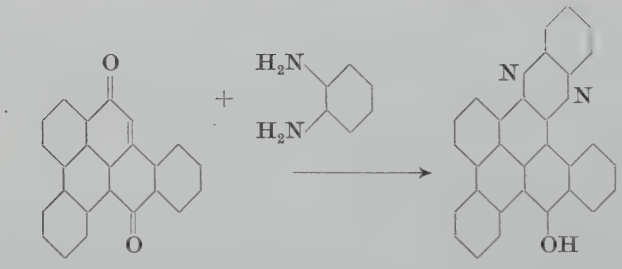
---

[1] Mh. Chem. **86**, 622 (1955); diese Abhandlung gilt als 1. Mitt. dieser Reihe.

[2] Ber. dtsch. chem. Ges. **16**, 1531 (1883); **17**, 318 (1884); Ann. Chem. **237**, 327 (1887).

[3] Ber. dtsch. chem. Ges. **17**, R 572 (1884).

ten[4]. Die Entstehung eines Azinkörpers aus dem 1,2,4,5-Dibenzpyrenchinon und o-Phenylendiamin hatte dementsprechend auch, neben einigen anderen Befunden, ursprünglich zur Annahme geführt, daß dieses ein o-Chinon sei[5]. Der nach der endgültigen Klärung der Struktur des Chinons in der genannten Mitt.[1] vorgeschlagene Mechanismus für die Reaktion von I mit o-Phenylendiamin ließ eine allgemeinere Gültigkeit dieser Azinbildung zwischen einer p-chinoiden Verbindung und o-Diaminen voraussehen und, wie l. c. Fußnote 1 angeführt, schon damals Versuche in dieser Richtung führen, die aus verschiedenen Gründen bisher nicht veröffentlicht werden konnten*. Da in der Zwischenzeit vereinzelt in Arbeiten verschiedener Autoren[6–8] ebenfalls eine Umsetzung dieser Art beobachtet wurde und von *N. S. Amonkar* u. Mitarb.[7] die Priorität der Entdeckung der Phenazinbildung bei einem α-Chinon in Anspruch genommen wird, soll nun über diese Untersuchungen eingehender berichtet werden.



I II

Wie schon in der 1. Mitt.[1] erwähnt, wurde zunächst das 2,8- oder amphi-Chrysenchinon III auf seine Reaktion mit o-Phenylendiamin untersucht, da es sowohl in seiner Struktur wie in seinen Eigenschaften dem Chinon I weitgehend ähnelt[1]. Es reagiert im Gegensatz zum Dibenzpyrenchinon I, bei dem energischere Bedingungen nötig sind[1], leicht und glatt in alkohol. Lösung. Schon in der Kälte tritt eine Umsetzung ein, die gelbe Chinon-Lösung färbt sich beim Zusatz des Diamins sofort dunkelbraunrot. Beim Erwärmen auf Wasserbadtemperatur erstarrt das Re-

[4] *Houben-Weyl*, Meth. organ. Chem., 3. Aufl., Thieme, Leipzig, Bd. III (1930), S. 600, 821; Bd. IV (1941) S. 613, siehe auch 4. Aufl., Thieme, Stuttgart, Bd. XI/2 (1958), S. 89. — *H. Meyer*, Analyse und Konstitutionsermittl. organ. Verb., 6. Aufl., Springer, Wien 1938, S. 574, 669.

[5] *A. Zinke* und *W. Zimmer*, Mh. Chem. **81**, 783 (1950); *A. Zinke*, *W. Zimmer* und *R. Ott*, Mh. Chem. **82**, 348 (1951); *W. Berndt* und *E. Schauenstein*, ibid. **82**, 480 (1951).

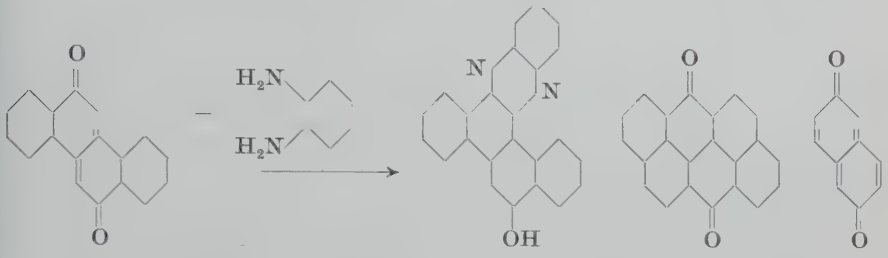
[6] *V. C. Barry*, *J. G. Belton*, *J. F. O'Sullivan* und *D. Twomey*, J. Chem. Soc. [London] **1956**, 888, 896.

[7] *N. S. Amonkar*, *D. V. Joshi* und *A. B. Kulkarni*, Current Sci. **1957**, 48.

[8] *W. Flaig* und *J.-Ch. Salfeld*, Ann. Chem. **618**, 135 (1958).

* Patentanmeldung (Schweiz) vom 4. 5. 1957.

aktionsgemisch in wenigen Minuten zu einem Brei von gelben Nädelchen. Diese sind identisch mit dem von *E. Beschke* und *F. Diehm*[9] beschriebenen 8-Hydroxychrysophenazin IV, das die genannten Autoren aus 8-Hydroxy-1,2-chrysenchinon und o-Phenylendiamin erhalten hatten. Das Reaktionsprodukt fällt schon sehr rein in einer Ausbeute von etwa 75% d. Th. ohne wesentliche Nebenprodukte an. Diese Umsetzung ist gleichzeitig ein weiterer Beweis, daß dem 1.2.4.5-Dibenzpyrenchinon die l. c. Fußnote 1 angegebene Struktur I zukommt.



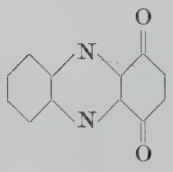
III IV V VI

Von den in der Literatur bekannten Chinonen mit derselben Anordnung der Carbonyle wie in I bzw. III kommt Anthanthron V für eine Umsetzung dieser Art nicht in Frage, da es keine chinoide Äthylenbindung mehr besitzt, an der die für die erste Reaktionsstufe angenommene Anilidbildung[1] eintreten könnte, dagegen müßte das einfachste Chinon dieser Reihe, das 2,6- oder amphi-Naphthochinon VI, seiner Formel nach dazu befähigt sein. Die große Zersetzlichkeit dieser Verbindung und ihre Empfindlichkeit gegen alle Lösungsmittel sowie ihr hohes Oxydationspotential veranlaßten mich jedoch, die mit ihr begonnenen Versuche vorerst zurückzustellen und zunächst das Verhalten der einfachsten p-chinoiden Systeme, nämlich 1.4-Naphthochinon und p-Benzochinon, bei denen die Anilidbildung ja schon vor langem eingehend studiert wurde, gegen o-Phenylendiamin näher zu untersuchen.

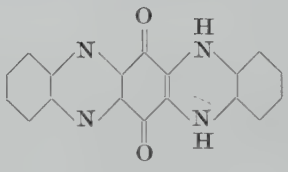
Trotz der intensiven Bearbeitung, die die Umsetzung von p-Benzochinon und 1,4-Naphthochinon mit den verschiedensten aromatischen Aminen und ihren Substitutionsprodukten (unter anderem auch mit p-Phenylendiamin[10]) erfahren hatte, wurde die Reaktion mit o-Phenylendiamin bisher merkwürdigerweise nicht näher untersucht. Einzig *J. Leicester*[11] hat in einer Arbeit „Über die Einwirkung von Chinonen auf o-Diamine und o-Nitranilin" dahingehende Versuche unternommen. Seiner Ansicht nach sollten aus Chinon und o-Phenylendiamin Mono- bzw. Di-(o-Aminoanilido)-chinon oder 1,4-Phenazinchinon VII bzw. Fluorindin-

[9] Ann. Chem. **384**, 173 (1911).
[10] *R. Pummerer* und *K. Brass*, Ber. dtsch. Chem. Ges. **44**, 1647 (1911).
[11] Ber. dtsch. Chem. Ges. **23**, 2793 (1890).

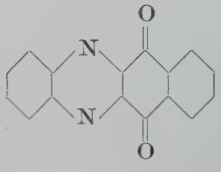
chinon-(6,13) VIII entstehen. Von seinen diesbezüglichen Versuchen schreibt er jedoch nur, daß „die Einwirkung in der Tat zu einem schwer trennbaren Gemenge von Substanzen führt, so daß ich, um die Reaktion verfolgen zu können, zunächst die Einwirkung auf o-Nitrobasen studierte". Bei dieser Umsetzung erhält er die entsprechenden o-Nitranilidochinone und durch Reduktion mit Ammonsulfid unter Druck Verbindungen, die er für Fluorindinchinon VIII bzw. bei der Einwirkung von Naphthochinon für Benzophenazinchinon IX hält[12].



VII



VIII



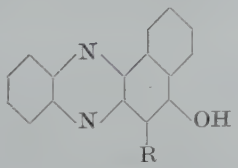
IX

Wie jedoch meine Versuche zeigten, entstehen auch bei der Umsetzung von α-Naphthochinon und p-Benzochinon mit o-Diaminen die entsprechenden Hydroxyphenazine. Es findet also nach der Anilidbildung der Ringschluß zum Phenazin über den Carbonyl-Sauerstoff durch Wasserabspaltung statt und nicht, wie *Leicester*[11] vermutete, durch neuerliche Anilidbildung am Nachbar-Kohlenstoffatom. Eine derartige Dianilidbildung in 2,3-Stellung zu den Chinon-sauerstoffen ist ja auch bislang unbekannt. Wohl treten hier Nebenreaktionen, insbesondere beim p-Benzochinon, stärker in Erscheinung, so daß tatsächlich ein Gemenge von Substanzen entsteht, das sich jedoch relativ einfach auftrennen läßt. Vor allem läßt sich aber durch entsprechende Führung der Reaktion und Wahl des Lösungsmittels die Reaktion lenken, so daß die Hydroxyphenazine in recht guten Ausbeuten erhältlich sind. Die Umsetzung erfolgt wie bei der bekannten Chinoxalinbildung[4] sowohl in essigsaurer, wie in alkoholischer als auch in wäßriger Lösung. Meist erhält man im erstgenannten Medium reinere Reaktionsprodukte, doch kann sich seine Anwendung, wie später gezeigt wird, in bestimmten Fällen verbieten. Die Wahl des Reaktionsmilieus hängt demnach von der Art der beiden Reaktionspartner ab.

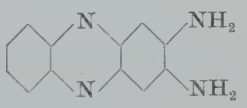
Bei der Umsetzung von 1,4-Naphthochinon mit o-Phenylendiamin arbeitet man vorteilhafterweise im essigsauren Medium. In Alkohol bzw. Wasser werden dunklere bzw. schmutzigbraune Reaktionsprodukte erhalten, zudem ist die Löslichkeit des Naphthochinons in letzterem so gering, daß die Umsetzung nur sehr inhomogen erfolgt. Doch auch in essigsaurem Medium zeigen sich Unterschiede, je nachdem, ob man in

[12] Vgl. auch *G. Meyer* und *H. Suida*, Ann. Chem. **416**, 181 (1918).

Eisessiglösung arbeitet oder in verdünnter Essigsäure. Im ersten Falle konnte aus dem abgeschiedenen, dunkelroten, kristallinen Reaktionsprodukt neben dem als Hauptprodukt entstandenen, laugenlöslichen 3-Hydroxy-1,2-benzophenazin X eine laugenunlösliche rote Substanz isoliert werden, für die noch keine Strukturformel festgelegt werden konnte und über die in einer späteren Mitteilung noch berichtet werden soll. Sie gibt in der Siedehitze eine gelbe Küpe, aus der sie sich bei Luftzutritt wieder in karminroten Flocken ausscheidet, und löst sich in konz. H_2SO_4 dunkelgrün, in dicker Schicht rot. Bei der zweiten Arbeitsweise enthält das diesmal hellorangerote Reaktionsprodukt neben X ebenfalls eine geringe Menge eines laugenunlöslichen Anteils, der aber bräunlichgelb ist, nicht küpt, sich in konz. H_2SO_4 grün löst und als 2,3-Diaminophenazin XI identifiziert werden konnte. Die Ausbeute an X ist beim zweiten Verfahren größer, obwohl sie sich auch beim erstgenannten durch Wasserzusatz zur Reaktions-mutterlauge erhöhen läßt. Das dabei ausfallende Produkt enthält nun aber neben den beiden obengenannten Substanzen auch noch 2,3-Diaminophenazin XI. Dieses entsteht offenbar durch die oxydierende Wirkung des 1,4-Naphthochinons aus 2 Molekülen o-Phenylendiamin, ähnlich wie dies schon *H. Hillemann*[13] bei der Kondensation von 3-Methoxy-o-benzochinon mit o-Phenylendiamin beobachtet hat. Aus der Reaktions-mutterlauge scheidet sich bei allen diesen (auch den später angeführten) Umsetzungen meist schon kurze Zeit nach dem jeweiligen Filtrieren und beim Stehen an der Luft immer wieder etwas Reaktionsprodukt ab. Die Umsetzung durch Oxydationsmittel, wie Wasserstoffperoxyd oder ein zweites Mol des eingesetzten p-Chinons, zu beschleunigen bzw. zu vervollständigen, hat sich in den meisten Fällen nicht als günstig erwiesen, da hiebei vermehrt dunkle Nebenprodukte auftraten. Die Reaktion erfolgt sogar bei Einsatz von 2 Mol Diamin auf 1 Mol Chinon rascher und unter Bildung hellerer Reaktionsprodukte, ohne jedoch die Ausbeute an X zu erhöhen; außerdem färbt sich die Reaktions-mutterlauge beim Stehen an der Luft bald dunkel unter Abscheidung schwarzbrauner Schmieren. Es wurden auch die übrigen Reaktionsbedingungen in verschiedenster Weise variiert. Am günstigsten erwies sich das Eintragen des 1,4-Naphthochinons als heiße Lösung in



X: R = H
Xa: R = SO_3H

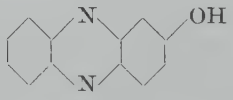


XI

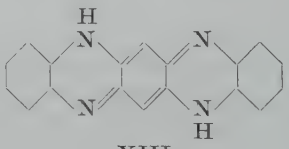
[13] Ber. dtsch. chem. Ges. **71**, 34 (1938).

Eisessig bzw. als heiße Suspension in verdünnter Essigsäure in die heiße essigsaure Lösung des o-Phenylendiamins.

p-Benzochinon und o-Phenylendiamin treten in verdünnter Essigsäure ebenfalls schon in der Kälte sofort in Reaktion, doch scheidet sich aus der tief rotbraunen Lösung kein Reaktionsprodukt ab. Erst durch Alkalischmachen erhält man einen dichten Niederschlag von braungelben mikroskopischen Nadeln, die sich als 2,3-Diaminophenazin XI erwiesen. Der erhaltenen Ausbeute nach wird nahezu das gesamte Diamin durch das p-Benzochinon zu XI oxydiert. Nimmt man die Umsetzung jedoch in alkoholischem oder wäßrigem Medium vor, scheidet sich aus der sofort dunkelrotbraun gewordenen Lösung sehr bald ein kristalliner Niederschlag ab, der bis auf einen geringen dunkelbraunen Rückstand vollkommen in Lauge löslich ist. Aus der alkalischen Lösung erhält man auf Zusatz von Essigsäure das bekannte 2-Hydroxyphenazin XII als rotbraunen kristallinen Niederschlag. Die Reaktions-mutterlauge enthält hier bei einem Molverhältnis Diamin zu Chinon 1:1 noch unverändertes o-Phenylendiamin, wie sich dies beim Eindunsten zeigt, wobei es sich in farblosen Plättchen neben dunkelbraunen Kristallen abscheidet. Durch Zusatz von einem zweiten Mol Chinon läßt sich demnach hier die Ausbeute erhöhen und beträgt dann etwa 90%. Damit ist ein Weg zur Synthese des 2-Hydroxyphenazins gegeben, der an Einfachheit der Durchführung und Leichtzugänglichkeit der Ausgangsmaterialien die bisherigen übertrifft.



XII



XIII

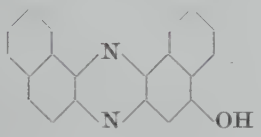
Beim p-Benzochinon wäre im Gegensatz zum 1,4-Naphthochinon die Möglichkeit der Reaktion mit 2 Molen o-Phenylendiamin gegeben, da es mit primären und sekundären Aminen, wie aus den Untersuchungen von *H.* und *W. Suida*[14] bekannt ist, Mono- und 2,5-Dianilidochinone gibt, je nachdem ob man in schwach essigsaurer bzw. wäßriger oder in alkoholischer Lösung arbeitet. In diesem Falle wäre Fluorindin XIII als Reaktionsprodukt zu erwarten. Es konnte bisher jedoch nicht erhalten werden, doch sollen die Versuche in dieser Richtung fortgesetzt werden. Auch in dem vorhin genannten geringen laugenunlöslichen, dunkelbraunen Rückstand konnte es nicht nachgewiesen werden, obwohl es *F. Kehrmann* und *F. Cherpillod*[15] bei der Darstellung von 2-Hydroxy-

[14] Ann. Chem. **416**, 113 (1918).
[15] Helv. chim. Acta **7**, 973 (1924).

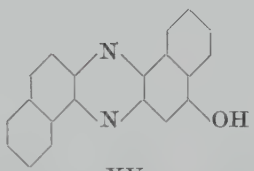
phenazin aus Hydroxy-p-chinon und o-Phenylendiamin als Nebenprodukt erhielten.

Diese neue Hydroxy-phenazinsynthese ist einer weitgehenden Variation fähig, wie einige weitere Beispiele zeigen sollen, da sich sowohl die Chinon- als auch die Diaminkomponente abwandeln läßt, wodurch man zu Substitutionsprodukten ebenso wie zu Benzologen kommt.

So ist aus 1,4-Naphthochinon und 1,2-Naphthylendiamin das Hydroxydibenzo-phenazin XIV oder XV oder ein Gemisch der beiden Isomeren zu erwarten. Die Umsetzung erfolgt trotz der im Vergleich zu o-Phenylendiamin leichteren Oxydierbarkeit des 1,2-Naphthylendiamins und der damit verbundenen vermehrten Bildung eines braunen, laugenunlöslichen Nebenproduktes besser in verdünnter Essigsäure, da in Alkohol keine Abscheidung eines Reaktionsproduktes erfolgt und beim Eindunsten nur ein schwarzbrauner Rückstand verbleibt, der nach der blauen Lösungsfarbe in H_2SO_4 wohl etwas Dibenzophenazin enthält, sich aber nur schlecht aufarbeiten läßt. In essigsaurer Suspension erhält man schon in der Kälte ein hellbraunes kristallines Reaktionsprodukt, dessen in alkoholischer Lauge löslicher Anteil aus Nitrobenzol bzw. Benzoesäuremethylester in gelben Nadeln erhalten wurde, die in ihren Eigenschaften wohl dem schon bekannten 3-Hydroxy-1,2;7,8-dibenzophenazin XIV



XIV



XV

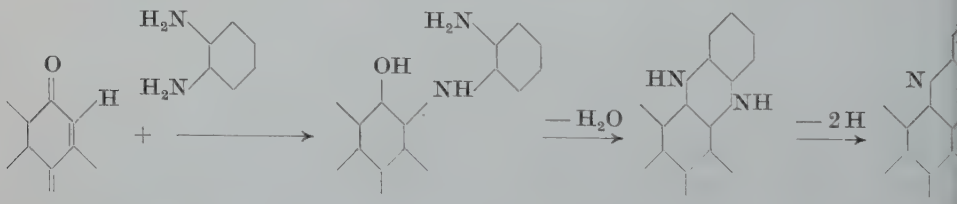
ähneln, in einigen sich jedoch unterscheiden. Sie wurden daher der Zinkstaubdestillation unterworfen, wobei sich das erhaltene gelbe Sublimat seinen Eigenschaften nach als 1,2;5,6-Dibenzophenazin erwies. Demnach ist das laugenlösliche Reaktionsprodukt zumindest vorwiegend oder sogar ausschließlich 3-Hydroxy-1,2;5,6-dibenzophenazin XV. Der erwähnte laugenunlösliche braune Rückstand, der sich in H_2SO_4 ebenfalls blau löst, jedoch noch nicht weiter untersucht wurde, dürfte analog der Bildung des 2,3-Diaminophenazins bei den Umsetzungen mit o-Phenylendiamin ein aus 2 Molen 1,2-Naphthylendiamin entstandenes o-Diaminodibenzo-phenazin oder ein Gemisch der möglichen Isomeren sein.

Als Beispiel eines substituierten Chinons, bei dem nur mehr eine unsubstituierte Stelle zur Anilidbildung frei ist, wurde die 1,4-Naphthochinonsulfonsäure-(2) mit o-Phenylendiamin zur Reaktion gebracht. Die verhältnismäßig gute Löslichkeit ihres Kaliumsalzes gestattet die Umsetzung in Wasser, die schon bei Zimmertemperatur rasch und ohne Nebenreaktionen zum Phenazinderivat führt, das völlig rein anfällt und

dem nach Bildungsreaktion und Analyse nur die Konstitution einer 3-Hydroxy-1,2-benzo-phenazin-sulfonsäure-(4) Xa zukommen kann. Aus dem bei der Reaktion in prächtigen roten Nadeln anfallenden Kaliumsalz ist die freie Säure durch Zusatz starker Mineralsäuren in dunkelgelben Nadeln erhältlich.

Wie die Untersuchungen zeigen, erfolgt die Phenazinbildung von o-Diaminen mit p-chinoiden Verbindungen ebenso glatt und leicht wie mit den o-Chinonen bzw. 1,2-Dicarbonylverbindungen, nur werden mit ersteren zum Unterschied von letzteren stets Hydroxyderivate erhalten. So wurde sogar in der Zwischenzeit von *W. Flaig* und *J.-Ch. Saljeld*[8] bei der Umsetzung von 2-Hydroxy-3-methyl-p-benzochinon mit o-Phenylendiamin nicht 1-Methyl-2-hydroxyphenazin, sondern 1-Methyl-2,3-dihydroxyphenazin erhalten. Hier wird also trotz der vorhandenen Sauerstoffe in o-Stellung und damit der Möglichkeit zur üblichen Azinbildung der andere Reaktionsweg bevorzugt, ganz im Gegensatz zum unsubstituierten 2-Hydroxy-p-benzochinon[15]. Dieses unterschiedliche Verhalten könnte auf einen unterschiedlichen Gehalt an der tautomeren o-chinoiden Form der beiden Chinone in der Reaktionslösung zurückzuführen sein. Die genannten Autoren konnten in diesem Falle auch ein Zwischenprodukt fassen, das in dem in der 1. Mitt.[1] angegebenen Reaktionsschema hypothetisch angenommen worden war, nämlich das entsprechende Anilidochinon, das allerdings wegen seines leichten Überganges in das Phenazinderivat nur als Rohprodukt gefaßt werden konnte.

Trotzdem wäre aber, zumindest in einigen anderen Fällen, auch noch eine etwas andere Reaktionsfolge in Erwägung zu ziehen, nämlich nach der Addition des Amins an das Chinon zum Anilidohydrochinon nicht erst Oxydation zum Anilidochinon und dann Ringschluß unter Wasserabspaltung zum Hydroxyphenazin, sondern nach der Addition erst Ringschluß unter Wasserabspaltung zum Hydroxy-dihydrophenazin und dann Dehydrierung zum Hydroxyphenazin:



Für dieses zweite Schema könnten folgende Beobachtungen und Überlegungen sprechen: Die Hydroxy-dihydrophenazine sind allgemein sehr instabil an der Luft und überaus autoxydabel[16]. So ist auch 3-Hy-

[16] *Ch. Dufraisse, E. Toromanoff* und *Y. Fellion*, C. R. hebd. Séances Acad. Sci. **241**, 1673 (1955); *Y. Fellion*, Ann. Chim. [Paris] [13] **2**, 426 (1957).

droxy-1,2-benzophenazin oder 2-Hydroxyphenazin nur sehr schwer durch Küpensalz reduzierbar, die reduzierten gelben Lösungen reoxydieren sich sehr rasch wieder, insbesondere beim Ansäuern werden sofort wieder die roten Hydroxyphenazine abgeschieden. Dagegen ist zur Oxydation der Anilido-hydrochinone zu den Anilidochinonen längere Einwirkung von Luftsauerstoff oder ein zweites Mol Chinon als Oxydationsmittel nötig. In der Lösung befindet sich demnach eine Reihe von Redoxsystemen, wobei die sich ausbildenden Redoxgleichgewichte durch die nachfolgenden Reaktionsstufen verschoben werden. Für die Ausbildung solcher Gleichgewichte spricht auch die stets erneute baldige Nachbildung von Reaktionsendprodukt nach Abtrennen des zuerst gebildeten. Es wird nun das jeweilige Verhältnis der Redoxpotentiale von Chinon/Hydrochinon, Anilidohydrochinon/Anilidochinon und Hydroxy-dihydrophenazin/Hydroxyphenazin zueinander in dem betreffenden Lösungsmittel sowie die Luftsauerstoffaufnahme und die Reaktionsgeschwindigkeit der Wasserabspaltung beim Anilidohydrochinon bzw. beim Anilidochinon den Reaktionsverlauf vorwiegend nach der einen oder anderen Art bestimmen.

Die am stärksten in Erscheinung tretende Nebenreaktion ist, wie schon erwähnt, die Oxydationswirkung des Chinons auf das Diamin, wobei das entsprechende Diaminophenazin entsteht. Das Maß ihres Auftretens hängt einerseits von dem Oxydationspotential des Chinons, das sich noch durch den pH-Wert des Reaktionsmilieus verschieben läßt, und andererseits von der leichten Oxydierbarkeit des Diamins ab. Dies zeigt der Vergleich der Reaktionen von 1,4-Naphthochinon mit o-Phenylendiamin und 1,2-Naphthylendiamin bzw. erstere und p-Benzochinon mit o-Phenylendiamin bzw. letztgenannte in essigsaurer und alkoholischer Lösung, wobei im vorletzten Falle durch Erhöhung des Oxydationspotentials in saurer Lösung diese Nebenreaktion zur Hauptreaktion wird. Eben diese Oxydationswirkung des p-Benzochinons haben *V. C. Barry* und Mitarb.[6] benützt, um mono-N-substituierte o-Phenylendiamine zu N-substituierten Diamino-phenyl-phenazinderivaten (Anilino-apo-safraninen und den Isomeren) zu oxydieren. Die genannten Autoren führen die Umsetzung nämlich zwar in wäßriger oder wäßrig-alkoholischer Lösung, jedoch mit den o-Phenylendiamin-hydrochloriden, also in saurem Medium, durch. Neben den beiden möglichen isomeren 2,3-Diaminophenazinabkömmlingen erhielten sie jedoch auch schon unter diesen Bedingungen beim 2-Aminodiphenylamin in ganz geringer Menge als Nebenprodukt Aposafranon durch Kondensation mit dem p-Benzochinon. Bei Mono-, Di- und Tri-chlor-2-amino-diphenylaminen nimmt mit zunehmender Chlorierung die Bildung von chlorierten Aposafronen zu, vermutlich infolge zunehmender Beständigkeit der Amine gegen Oxydation mit zunehmendem Chlorgehalt. Nach diesen Autoren soll jedoch bei Durch-

führung der Reaktion mit den freien 2-Aminodiphenylaminbasen eine Mischung von gefärbten Produkten entstehen, die bis auf das Isomere des Anilinoaposafranins von denen gänzlich verschieden sind, die man mit den Hydrochloriden erhält. Nach den vorstehenden Ausführungen dürfte es sich jedoch dabei vorwiegend um die möglichen isomeren Hydroxy-phenazinderivate handeln, die durch Umsetzung mit dem p-Benzochinon entstanden sind, also nur um eine Verschiebung zugunsten dieser zweiten Reaktionsmöglichkeit durch Veränderung des pH-Wertes.

Die Untersuchungen werden in verschiedenen Richtungen fortgesetzt.

Experimenteller Teil

Mikroanalysen: *H. Trutnovsky*

2,8-Chrysenchinon und o-Phenylendiamin

Zur Suspension von 0,1 g feingepulvertem 2,8-Chrysenchinon in 5 ml Alkohol fügt man 0,1 g o-Phenylendiamin. Nach halbstündigem Erhitzen auf dem siedenden Wasserbad und Erkalten saugt man den in gelben Nädelchen abgeschiedenen Kristallbrei (0,1 g) ab und kristallisiert aus Eisessig um. Das Reaktionsprodukt ist nach allen seinen Eigenschaften identisch mit dem 8-Hydroxychrysophenazin IV von *E. Beschke*[9]. Hinzuzufügen ist, daß dieses sich in konz. H_2SO_4 mit grüner Farbe löst. Zur weiteren Identifizierung wurde es, wie bei *Beschke*[9] angegeben, in das *Benzoylderivat* übergeführt. Jedoch gelingt auch hier die Benzoylierung viel rascher und besser in acetonisch-alkalischer Lösung, wie das schon früher beim Hydroxydibenzpyreno-phenazin beschrieben wurde[1]. Die hellgelben feinen Nädelchen mit den Eigenschaften wie l. c. Fußnote 9, lösen sich in konz. H_2SO_4 erst mit violetter Farbe, die jedoch rasch in grün übergeht (Verseifung?).

1,4-Naphthochinon und o-Phenylendiamin

a) *In Eisessig:* Zur Lösung von 1,5 g (1/100 Mol) Chinon in 10 ml Eisessig werden 1,1 g (1/100 Mol) o-Phenylendiamin zugegeben. Es tritt sofort dunkelrote Färbung und Erwärmung, bald auch Abscheidung dunkelroter Kristalle ein. Nach 3stdg. Erwärmen auf dem Wasserbad wurde das dunkelbraunrote kristalline Reaktionsprodukt (1,1 g) abgesaugt. Es wurde mit heißer, verd. Lauge ausgezogen, wobei ein roter Rückstand verblieb, der vollständig verküpbar ist. Aus der blutroten, heißen Laugelösung schieden sich nach Zusatz von konz. NaOH goldfarbige, metallglänzende Plättchen des Natriumsalzes von 3-Hydroxy-1,2-benzophenazin X ab. Die weitere Reinigung erfolgte, wie bei *F. Kehrmann*[17] angegeben. Die aus Eisessig erhaltenen roten Nadeln (0,6 g) sind nach allen ihren Eigenschaften mit 3-Hydroxy-1,2-benzophenazin X identisch. Die Lösungsfarbe in konz. H_2SO_4 ist dichroitisch, in dünner Schicht olivgrün, in dicker blutrot, wie bei 2-Hydroxyphenazin (*M. Gates*[18] beschreibt sie als wunderschön tief purpur) und schlägt auf Wasserzusatz nach goldgelb um. Die blutrote alkalische Lösung wird nur in der Siedehitze auf Zusatz von reichlich Küpensalz goldgelb. Zur weiteren Identifizierung wurden die roten Nadeln noch durch Zinkstaubdestillation in das *1,2-Benzophenazin* übergeführt.

---

[17] Ber. dtsch. chem. Ges. **23**, 2446 (1890).

[18] J. Amer. chem. Soc. **72**, 228 (1950).

Aus der Reaktionsmutterlauge lassen sich durch Versetzen mit Wasser bei Wasserbadtemp. weitere 1,2 g eines kristallinen rötlichbraunen Niederschlags gewinnen, der analog aufgearbeitet wurde. Der laugenunlösliche Anteil ist nicht vollständig verküpbar und wurde dadurch in zwei Teile getrennt. Aus der Küpe wurde durch Ausblasen mit Luft wieder die rote Substanz erhalten. Der unverküpbare braune Rückstand wurde auf Grund seiner Eigenschaften als 2,3-Diaminophenazin XI identifiziert.

b) *In verd. Essigsäure:* In die Lösung von 1,1 g o-Phenylendiamin in 10 ml 2 n Essigsäure oder in 10 ml 2 n Essigsäure + 20 ml Wasser werden 1,5 g Chinon als Suspension in 20 ml 2 n Essigsäure oder als heiße Lösung in 5 ml Eisessig unter Rühren bei Wasserbadtemp. langsam eingetragen. Es scheidet sich in beiden Fällen sofort ein dunkelbraunes Reaktionsprodukt ab, das nach halbstündigem weiteren Erwärmen orangerot wird. Das hellrote Reaktionsprodukt (1,6 g) wurde wie unter a) aufgearbeitet. Man erhält etwa 1,35 g 3-Hydroxy-1,2-benzophenazin X und 0,17 g 2,3-Diaminophenazin XI. Aus der Reaktions-mutterlauge scheiden sich nach Versetzen mit Wasser und mehrtägigem Stehen weitere 0,6 g eines braunen Produktes ab, aus dem sich 0,4 g X und 0,1 g XI gewinnen lassen.

p-Benzochinon und o-Phenylendiamin

a) *In essigsaurer Lösung:* In die Lösung von 1 g Diamin in 10 ml 2 n Essigsäure wurde 1 g Chinon eingetragen. Sie nimmt sofort tiefdunkle Farbe an, die langsam in dunkelrotbraun übergeht, wobei sie sich erwärmt. Nach einigem Stehen wurde eine Viertelstunde am Wasserbad erhitzt und nach dem Erkalten mit NaOH alkalisch gemacht, wobei sich gelbbraune mikroskopische Nädelchen abschieden (0,75 g), deren Reinigung wie bei *Th. Zincke* und *Ph. Schwarz*[19] erfolgte. Sie sind nach allen ihren Eigenschaften 2,3-Diaminophenazin XI.

b) *In alkohol. Lösung:* Zur Lösung von 1 g Chinon in 10 ml Alkohol gibt man in der Kälte 1 g o-Phenylendiamin. Sie wird sofort dunkelrot und erwärmt sich, bald scheiden sich rote Kristalle ab. Nach 1stdg. Stehen wird 15 Min. am Wasserbad erhitzt, wobei sich die abgeschiedenen Kristalle gelb färben. Durch Zusatz von etwas Wasser läßt sich die Abscheidung vermehren. Nach dem Erkalten saugt man ab, löst in verdünnter Lauge und filtriert von einem geringen, unlöslichen, dunkelbraunen Rückstand ab. Das gelbrote Filtrat scheidet nach Zusatz von Essigsäure einen rotbraunen, kristallinen Niederschlag (0,85 g) ab. Aus der Reaktions-mutterlauge lassen sich durch Zugabe von etwas Chinon und Eindampfen, sodann Umfällen wie vorher noch weitere 0,95 g Rohprodukt gewinnen. Zur Reinigung wurde in Aceton gelöst und an Aluminiumoxyd chromatographiert. Das Hydroxy-phenazin wird in einer roten Zone festgehalten, die Verunreinigungen werden mit Aceton durchgewaschen. Durch Eluieren mit verd. NaOH und Fällen mit Essigsäure erhält man dunkelrote Nädelchen, die durch Trocknen bei 110° dunkelgelb werden und in allen ihren Eigenschaften mit dem 2-Hydroxy-phenazin XII von *F. Kehrmann* und *F. Cherpillod*[15] übereinstimmen. Wie schon *D. L. Vivian*[20] angibt, besitzt die Substanz keinen Schmelzpunkt, sondern zersetzt sich unter Dunkelfärbung ab 250°. Die rote alkalische Lösung wird

[19] Ann. Chem. **307**, 28 (1899).

[20] J. Amer. Chem. Soc. **71**, 1139 (1949); **73**, 457 (1951); *D. L. Vivian, J. L. Hartwell* und *H. C. Waterman*, J. org. Chem. **19**, 1136 (1954).

in der Siedehitze auf Zusatz von Küpensalz gelb und nimmt beim Schütteln mit Luft wieder ihre ursprüngliche Farbe an.

1,4-Naphthochinon und 1,2-Diaminonaphthalin

Zur Suspension von 0,45 g Naphthochinon in 20 ml 2 n Essigsäure werden unter Rühren bei Zimmertemp. 0,45 g 1,2-Diaminonaphthalin zugegeben. Nach 5stdg. weiterem Rühren wird das hellbraune Reaktionsprodukt (0,72 g) abgesaugt und mehrmals mit wenig Alkohol ausgezogen. Den dunkelgelben Rückstand (0,44 g) zieht man mit einer mit reichlich Alkohol versetzten 2 n Natronlauge aus, wobei ein hellbrauner unlöslicher Rückstand (0,05 g) verbleibt. Aus dem tiefroten Filtrat scheidet sich auf Zusatz von HCl das 3-Hydroxy-1,2,5,6-dibenzophenazin XV als gelber Niederschlag (0,39 g) ab. Durch Umkristallisieren aus Nitrobenzol oder Benzoesäure-methylester erhält man gelbe Nadeln oder Plättchen, die bei 376° (unkorr.) schmelzen, ein in Wasser schwer, in Alkohol leicht lösliches Natriumsalz bilden und deren Lösungsfarbe in konz. H_2SO_4 in dünner Schicht blau, in dicker rotviolett, in Benzoesäure-methylester gelb ohne Fluoreszenz ist.

Die Mikro-zinkstaub-destillation ergab ein gelbes Sublimat, das aus Benzol in gelben Nadeln kristallisiert, die nach allen ihren Eigenschaften *1,2,5,6-Dibenzophenazin*[21] sind.

Naphthochinon-(1,4)-sulfonsäure-(2) und o-Phenylendiamin

2,76 g Kaliumsalz der Naphthochinon-sulfonsäure, das nach *L. F. Fieser* und *M. Fieser*[22] aus Naphthochinon und Natriumhydrogensulfit erhalten wurde, werden in 25 ml Wasser gelöst bzw. teils suspendiert und 1,1 g o-Phenylendiamin bei Zimmertemp. unter gutem Rühren eingetragen. Es tritt sofort Dunkelfärbung auf und in kurzer Zeit scheidet sich das Kaliumsalz der 3-Hydroxy-1,2-benzophenazinsulfonsäure-(4) in leuchtendroten, goldglänzenden Nädelchen ab. Nach 48 Stdn. Stehen des Reaktionsgemisches wurde abgesaugt (3 g). Auch hier lassen sich weitere Mengen aus der Reaktions-mutterlauge gewinnen. Das Kaliumsalz ist in heißem Wasser mit leuchtendorangeroter Farbe ziemlich, in kaltem sehr wenig löslich; durch Zusatz einer gesättigten KCl-Lösung läßt es sich vollständig ausscheiden. In kalten Alkalien und Alkalicarbonaten (nicht jedoch in Alkalihydrogencarbonaten) löst es sich leicht mit orangegelber Farbe unter Bildung des Dialkalisalzes, das durch gesätt. KCl-Lösung in gelben Nadeln abgeschieden werden kann. Nach zweimaligem Umkristallisieren des Reaktionsproduktes aus Wasser wurde in heißem Wasser gelöst und mit verd. HCl die *3-Hydroxy-1,2-benzophenazinsulfonsäure-(4)* (Xa) in dunkelgelben Nadeln ausgefällt.

$C_{16}H_{10}N_2O_4S$ (326,3). Ber. N 8,59. Gef. N 8,44.

Sie löst sich in konz. H_2SO_4 mit tiefroter Farbe, die auf Wasserzusatz in gelb umschlägt.

Die vorliegende Arbeit wurde mit Unterstützung der J. R. Geigy AG., Basel, durchgeführt, wofür ich bestens danke.

[21] *K. Schriever, E. Bamann* und *Ch. Kraus*, Chem. Ber. **90**, 564 (1957).
[22] J. Amer. Chem. Soc. **57**, 491 (1935).

Reaktionen von o-Chinolacetaten mit Diazoalkanen, 3. Mitt.:

Oxydative Dimerisierung der 7-Hydroxyindazole[1]

Von

G. Spiteller und F. Wessely

Aus dem Organisch-chemischen Institut der Universität Wien

(Eingegangen am 23. Oktober 1959)

7-Hydroxyindazole, welche in 4-Stellung nicht substituiert sind, werden beim Erhitzen durch Luftsauerstoff oxydativ dimerisiert. Die unbeständigen primären Oxydationsprodukte, 4,4′-Dihydroxy-diphenylderivate, gehen unter weiterer Oxydation in p-Diphenochinon-derivate über.

Wie in einer früheren Arbeit berichtet wurde[2], schmelzen selbst sorgfältigst gereinigte Präparate der 7-Hydroxyindazole unscharf. Verfolgt man das Schmelzen unter dem Mikroskop (*Kofler*apparat), so sieht man vom Rande des Deckglases her dunkel gefärbte Kristalle in die Schmelze hineinwachsen. Sie zersetzen sich bei weiterem Erhitzen, ohne zu schmelzen, zu schwarzen Harzen und geben bereits mit Spuren von Alkali eine charakteristische rotviolette Farbe. Wird die Schmelzpunktsbestimmung in einem mit Stickstoff gefüllten Röhrchen vorgenommen, so bleibt die Schmelze klar und die dunkel gefärbten Kristalle bilden sich nicht.

Ferner wurde von uns festgestellt, daß die Ausbeute bei der Synthese von 7-Hydroxyindazol nach dem üblichen Verfahren[3] aus 7-Aminoindazol durch Hydrolyse mit Schwefelsäure bei erhöhter Temperatur stark von den Reaktionsbedingungen abhängt. Nur wenn die Reaktion in Stickstoffatmosphäre ausgeführt wird, erhält man das 7-Hydroxyindazol in guter Ausbeute, hingegen bei der Hydrolyse in Luftatmosphäre große Mengen eines dunklen harzigen Körpers, der mit Alkali die gleiche charak-

---

[1] Auszugsweise vorgetragen (*G. S.*) auf der Österr. Chemikertagung, Okt. 1959.

[2] *F. Wessely, E. Schinzel, G. Spiteller* und *P. Klezl*, Mh. Chem. **90**, 96 (1959).

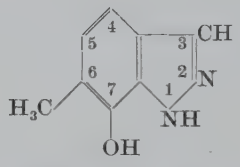
[3] *R. R. Davies*, J. Chem. Soc. [London] **1955**, 2412.

teristische Farbreaktion zeigt wie das durch Schmelzen von 7-Hydroxyindazolen erhaltene Produkt.

Aus diesen Versuchsergebnissen konnte der Schluß gezogen werden, daß beim Erhitzen von 7-Hydroxyindazolen durch Luftsauerstoff eine Oxydation stattfindet.

Trotz vieler Mühe schlugen alle Versuche, die thermisch-oxydativen Umwandlungsprodukte der 7-Hydroxyindazole zu fassen, zunächst fehl. Aus dem extrem schwer löslichen dunkel gefärbten Reaktionsprodukt wurde lediglich eine geringe Menge nicht umgesetzten Ausgangsmaterials zurückgewonnen. Als Rückstand blieb ein amorpher roter Körper, der sich allen Reinigungsversuchen hartnäckig widersetzte und dessen analytische Daten auf starke Verunreinigung durch Zersetzungsprodukte hinwiesen.

Da anscheinend die relativ hohe Temperatur der Luftoxydation gleichzeitig die Zersetzung des Reaktionsproduktes begünstigte, wurde versucht, die Oxydation unter milderen Bedingungen zu vollziehen. Als Modellsubstanz bot sich das relativ leicht zugängliche 6-Methyl-7-hydroxyindazol I an[2].



I

Aus einer Chloroformlösung dieser Verbindung schied sich beim Erwärmen mit Jod ein dunkler Körper ab, der die charakteristische rotviolette Farbreaktion mit Alkali zeigte. Da sich auch das auf diese Weise erhaltene Produkt nicht reinigen ließ, wurde die rohe Verbindung acetyliert. Nach der Acetylierung ließ sich in guter Ausbeute eine weiß gefärbte, zwischen 236—242° unter Zersetzung schmelzende Verbindung isolieren. Daneben entstand in geringer Menge das O,N-Diacetat II des 6-Methyl-7-hydroxyindazols.

Die gleiche Verbindung (Schmp. 236—242°) bildete sich auch bei der Acetylierung des auf thermischen Weg gewonnenen Reaktionsproduktes, allerdings in wesentlich geringerer Ausbeute. Dadurch konnte der Nachweis erbracht werden, daß sowohl bei der Luftoxydation als auch bei der Oxydation mit Jod dieselbe Verbindung entsteht.

Die Molekulargewichtsbestimmung ergab ein Molgewicht von 485, so daß bei der Oxydation ein höher molekularer Körper gebildet worden war.

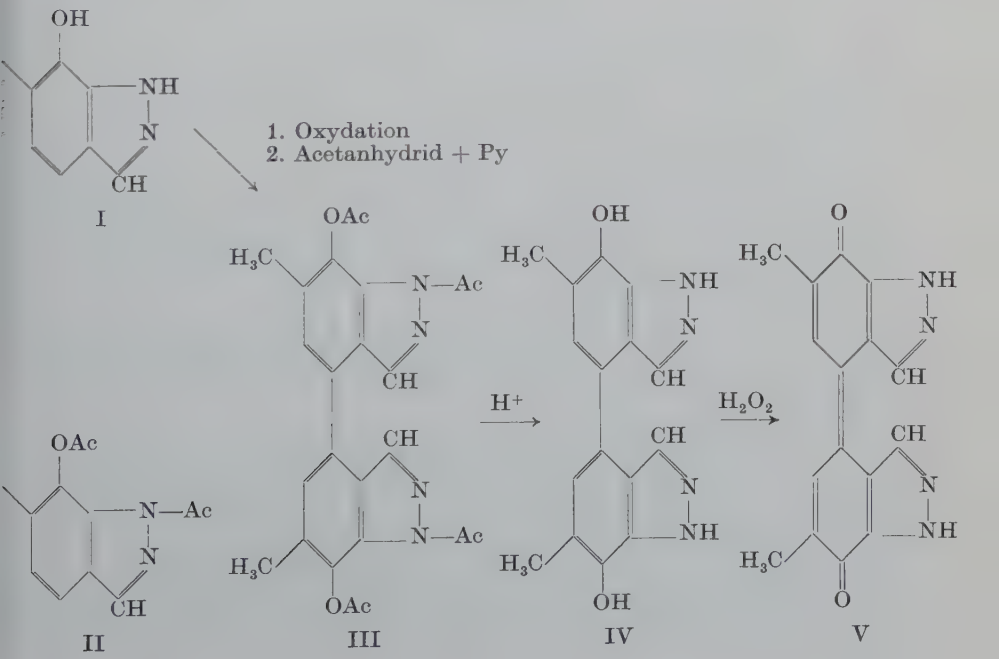
Die Analysenwerte ergaben die Molekularformel $C_{24}H_{22}N_4O_6$. Die Acetylbestimmung zeigte das Vorhandensein von vier Acetylgruppen im Molekül an, so daß der desacetylierten Verbindung die Formel $C_{16}H_{14}N_4O_2$ zukommen mußte. Im IR-Spektrum traten Banden auf, die für O-

(1766 cm^{-1}) und N-Acetylgruppen (1740 cm^{-1}) charakteristisch sind, jedoch keine, die für eine Ketogruppe sprachen: Somit konnten die beiden Sauerstoffe der desacetylierten Verbindung nur als O-Acetylgruppen im Tetraacetat auftreten und die beiden anderen mußten N-Acetylgruppen sein.

Da sich die Molekularformel der desacetylierten Verbindung $C_{16}H_{14}N_4O_2$ nur um den Mindergehalt von zwei Wasserstoffatomen von jener eines dimeren 6-Methyl-7-hydroxyindazols unterscheidet, konnte das Oxydationsprodukt ein unter Austritt von zwei Wasserstoffatomen aus zwei Molekülen 6-Methyl-7-hydroxyindazol entstandenes Dimeres sein.

Da eine oxydative Verknüpfung zweier Indazolkerne nur an den Ringstellen erfolgen kann, die Wasserstoffatome tragen, wurden verschiedene methylsubstituierte 7-Hydroxyindazole auf ihre Fähigkeit zur Dimerisierung untersucht. Es ergab sich, daß 7-Hydroxy-indazole mit Methylgruppen in den Stellungen 1, 2, 3, 5 und 6 beim Schmelzen die gleichen Erscheinungen wie das 6-Methyl-7-hydroxy-indazol I zeigten. Das 4,6-Dimethyl-7-hydroxyindazol gab diese Reaktion jedoch nicht. Es mußte also die freie 4-Stelle für die oxydative Dimerisierung von auschlaggebender Bedeutung sein und die Verknüpfung der beiden Indazolkerne sollte an dieser Stelle zu einem Diphenylderivat erfolgt sein.

Der Beweis für diese Annahme konnte auf folgende Weise erbracht werden:



Wenn das Tetraacetat vom Schmp. 236—242° tatsächlich die angenommene Struktur III hatte, so mußte bei der Verseifung ein 4,4′-Dihydroxy-diphenylderivat IV entstehen. Diese Verbindung sollte zu dem entsprechenden p-Diphenonchinon-derivat V umgewandelt werden können. War jedoch die Verknüpfung der beiden 6-Methyl-7-hydroxyindazolmoleküle an einer anderen Ringstelle erfolgt, so konnte sich kein p-Diphenochinon-derivat bilden.

Bei der Verseifung des Tetraacetates III entstand eine sehr instabile, schlecht zu reinigende Verbindung, die sich nach dem Ergebnis der Analyse als Sulfat des dimeren 6-Methyl-7-hydroxy-indazols erwies. Das freie Diphenylderivat konnte nicht gefaßt werden, da schon beim Behandeln des Sulfates mit wäßriger Bicarbonatlösung sich ein intensiv rot gefärbter Körper bildete. Selbst beim Erwärmen mit Wasser oder bei längerem Stehen an der Luft färbten sich die weißen Kristalle des Sulfats rot. Anscheinend ist die freie Hydroxyverbindung, vornehmlich im alkalischen Medium, so oxydationsempfindlich, daß sie nicht rein erhalten werden konnte.

Das Sulfat des dimeren 6-Methyl-7-hydroxyindazols IV wurde mit Wasserstoffperoxyd zum Chinon V oxydiert. Diese äußerst schwer lösliche Verbindung verhielt sich in ihren chemischen und physikalischen Eigenschaften erwartungsgemäß:

Die Analysenwerte stimmten auf die berechnete Formel $C_{16}H_{12}N_4O_2$. Die im IR-Spektrum bei 1630 cm^{-1} auftretende Bande liegt für eine C=O-Gruppe außerordentlich tief. Dies stimmt mit der angenommenen Strukturformel überein, da bei hochkonjugierten Chinonen (Diphenochinonen) die ω-C=O-Frequenz zwischen 1600 und 1640 cm^{-1} beobachtet wird.

Die Verbindung löste sich mit intensiver violetter Farbe in Lauge und ging beim Erhitzen, ohne zu schmelzen, in schwarzes Harz über. Bei der reduzierenden Acetylierung des Chinons V entstand, wie erwartet, in guter Ausbeute das Tetraacetat III, das durch Mischschmelzpunktsprobe identifiziert wurde.

Es wäre wünschenswert gewesen, das sehr schwer lösliche Chinon V an den NH-Gruppen der beiden Indazolkerne zu einem Diacetat zu acetylieren, um so ein leichter lösliches und damit auch besser charakterisierbares Derivat zu erhalten.

Bei der Acetylierung mit Pyridin und Acetanhydrid entstand aber überraschend nicht das gesuchte Diacetat, sondern in guter Ausbeute wieder das Tetraacetat III. Es mußte also zugleich mit der Acetylierung eine Reduktion stattgefunden haben. Als Reduktionsmittel konnte nur das Pyridin in Frage kommen. Dieses unerwartete Ergebnis ist — wie eine vorläufige Untersuchung zeigte — eine allgemeine Reaktion der Chinone. p-Chinon z. B. reagiert mit Pyridin und Essigsäureanhydrid

schon bei Zimmertemperatur unter starker Erwärmung und liefert das Hydrochinondiacetat. Über diese Reaktion soll jedoch an anderer Stelle gesondert berichtet werden.

Man kann sich nun ein Bild von den Vorgängen beim Schmelzen der 7-Hydroxyindazole mit freier 4-Stellung machen: Durch Luftoxydation werden sie zunächst in die 4,4'-Dihydroxy-diphenylderivate übergeführt. Diese sind ebenfalls unbeständig und gehen unter teilweiser Zersetzung und weiterer Oxydation in die entsprechenden Diphenochinon-derivate über. Bei der Acetylierung mit Essigsäureanhydrid und Pyridin wird das schwer lösliche rote Diphenochinonderivat nicht nur acetyliert, sondern auch gleichzeitig reduziert, so daß das Tetraacetat III entsteht.

Die sterischen Verhältnisse unserer Diphenylderivate wurden nicht näher untersucht. Es sollen also die Formeln III, IV und V nichts über die daraus möglicherweise ableitbaren Isomeren aussagen. Betrachtungen an *Stuart-Briegleb*-Modellen zeigten, daß unsere Verbindungen nicht ganz eben gebaut sein können und die beiden Benzolkerne gegeneinander etwas verdreht sein müssen.

Für die Aufnahme und Diskussion der IR-Spektren danken wir Herrn Dr. *J. Derkosch* und Frl. *E. Rieger*.

Die Analysen wurden im Mikroanalytischen Labor des Organisch-chemischen Institutes der Universität Wien (Doz. Dr. *G. Kainz*) ausgeführt.

Experimenteller Teil

Oxydation des 6-Methyl-7-hydroxyindazols

a) *Thermisch* (Sauerstoff): 0,5 g 6-Methyl-7-hydroxyindazol I wurden in einem mit O_2 gefüllten Bombenrohr zwei Stdn. auf 200° erhitzt. Die dunkle Masse wurde mehrmals mit je 10 ml Alkohol ausgekocht. Aus den zur Trokkene gebrachten Alkoholextrakten ließen sich durch Sublimation 0,05 g 6-Methyl-7-hydroxyindazol zurückgewinnen (Mischschmelzpunktsprobe). Der in Alkohol unlösliche Rückstand löste sich nicht in 2 n HCl, jedoch in 2 n Lauge unter intensiver Rotviolettfärbung. Beim Ansäuern der alkalischen Lösung schied sich eine amorphe rote, äußerst schwer lösliche Verbindung ab (0,2 g). Die Verbindung war nur wenig in Eisessig und Pyridin löslich, nahezu unlöslich in Alkohol, Äther, Benzol, Chloroform, Aceton und Essigester. Sie ließ sich nicht weiter reinigen und zersetzte sich beim Erhitzen über 250° zu schwarzem Harz.

b) *Mit J_2 in Chloroform:* 1,48 g (1 mMol) feinstgepulvertes 6-Methyl-7-hydroxyindazol I wurde in 250 ml siedendem $CHCl_3$ gelöst und dazu eine Lösung von 2 g J_2 (1,6 mMol) in 200 ml $CHCl_3$ im Verlauf von 20 Min. zugefügt. Die violette J_2-Färbung verschwand beim Zutropfen, gleichzeitig begann sich ein dunkler Körper abzuscheiden. Nach 3stdg. Erwärmen am Wasserbad unter Rückfluß wurde das $CHCl_3$ vollständig abdestilliert und der dunkle, amorphe Rückstand zur Entfernung von überschüssigem J_2 mit KJ-Lösung behandelt. Die Verbindung löste sich mit intensiver Rotviolettfärbung in Alkali, konnte aber nicht kristallin erhalten werden. Ausb. 1,2 g.

Zur Acetylierung wurden 1,2 g des rohen Oxydationsproduktes mit 20 ml Pyridin und 5 ml Essigsäureanhydrid 1 Stde. unter Rückflußkühlung erhitzt. Nach kurzer Zeit ging der dunkle Körper mit roter Farbe in Lösung, gegen Ende der Reaktionszeit war eine klare, hellrote Lösung entstanden. Das überschüssige Pyridin und Essigsäureanhydrid wurde am Wasserbad abgezogen, der Rückstand in 50 ml Aceton aufgenommen und von einer geringen Menge ungelöster Substanz abfiltriert. Nun engten wir die acetonische Lösung am Wasserbad auf 5 ml ein und stellten in eine Kältemischung. Es schieden sich 1,2 g (52% d. Th., bezogen auf eingesetztes 6-Methyl-7-hydroxyindazol) weiße Kristalle ab, die nach dem Umkristallisieren aus Aceton zwischen 236—242° unt. Zers. schmolzen.

$C_{24}H_{22}N_4O_6$ (462,5). Ber. C 62,33, H 4,80, N 12,12, CH_3CO 39,62.
Gef. C 62,57, H 5,05, N 12,11, CH_3CO 40,59.
MG Gef. 485 (Rast).

Die Verbindung III ist fast unlöslich in Äther und Alkohol. Sie sublimiert am *Kofler*apparat ab 200° in Nadeln.

Die dunkel gefärbte Mutterlauge wurde zur Trockene eingeengt und einer Kugelrohrdestillation unterworfen. Bei 150° und 1 Torr ging ein gelbliches Öl (0,4 g = 17% d. Th., bezogen auf 6-Methyl-7-hydroxyindazol) über. Dieses wurde mit Äther angerieben und aus Methanol umkristallisiert. Schmp. 96—98°. Wie durch Mischschmelzpunktsprobe festgestellt wurde, handelt es sich bei dieser Verbindung um das O,N-Diacetat II des 6-Methyl-7-hydroxyindazols I.

Verseifung des Tetraacetats III zum Sulfat von IV

0,6 g III wurden in einer Mischung von 15 ml Alkohol und 15 ml 10proz. Schwefelsäure suspendiert und 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach 30 Min. bildete sich eine gelbe Lösung. Sie wurde noch heiß von etwas Ungelöstem filtriert. Beim Erkalten schieden sich 0,34 g (67% d. Th.) weiße Kristalle ab, die zur Analyse aus Methanol umkristallisiert wurden. Sie zersetzten sich beim Erhitzen ab 210° zu schwarzem Harz.

$C_{16}H_{16}N_4O_6S$ (392,4). Ber. C 48,97, H 4,11, N 14,28.
Gef. C 49,11, H 4,30, N 13,91.

Die Verbindung ist äußerst empfindlich. Bei längerem Stehen in Lösung, beim Waschen mit Wasser oder beim Behandeln mit wäßriger Bicarbonatlösung färbte sie sich rot. In Alkali löste sie sich mit rotvioletter Farbe.

Darstellung des Diphenochinon-derivates V aus IV

0,24 g IV wurden in 100 ml siedendem Methanol gelöst und mit 3 ml 30proz. Wasserstoffperoxyd versetzt. Die gelbe Lösung färbte sich sofort rot und beim Erwärmen am Wasserbad fiel allmählich ein amorpher roter, sehr schwer löslicher Körper aus, der aus Pyridin umkristallisiert wurde. Die roten glänzenden Kristalle zersetzten sich ab 250°, ohne zu schmelzen.

$C_{16}H_{12}N_4O_2$ (292,3). Ber. C 65,75, H 4,14, N 19,17.
Gef. C 66,30, H 4,33, N 19,00.

Reduzierende Acetylierung von V zu III

0,3 g V wurden in 5 ml Pyridin und 5 ml Essigsäureanhydrid suspendiert und in die zum Sieden erhitzte Lösung 3 g Zn-Staub anteilweise eingetragen.

Innerhalb von 5 Min. entstand eine klare gelbe Lösung. Nach halbstdg. Erhitzen unter Rückfluß wurde das überschüssige Zink abfiltriert, zur Trockene eingeengt und der gelbe ölige Rückstand zur Entfernung von Zinksalzen mit Wasser behandelt. Dann wurde mit Methanol angerieben und aus Aceton umkristallisiert. Schmp. 234—240°, keine Depression mit III. Ausb. 0,31 g (65% d. Th.).

Acetylierung von V

0,2 g V wurden zur Acetylierung mit 4 ml absol. Pyridin und 4 ml Essigsäureanhydrid 1 Stde. unter Rückflußkühlung erhitzt. Die klare rote Lösung wurde zur Trockene gebracht und der Rückstand mit Alkohol angerieben. Es schieden sich 0,2 g (63% d. Th.) weiße Kristalle ab, die nach dem Umkristallisieren aus Aceton zwischen 234 und 238° schmolzen und mit III keine Depression ergaben.

Darstellung von 2-substituierten 3-Amino-6,7-methylendioxy-chinazolonen-(4)

Von

F. Dallacker

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Aachen

(Eingegangen am 14. September 1959)

6-Amino-3,4-methylendioxybenzoesäure-methylester wird mit aliphatischen, aromatischen und heterocyclischen Säurechloriden umgesetzt; die entstehenden Acylaminoverbindungen werden durch Behandeln mit Hydrazinhydrat in die entsprechenden Aminochinazolone übergeführt.

Die in der Natur, hauptsächlich als Alkaloide[1–5], vorkommenden und die synthetisch dargestellten Chinazoline[6, 7] sind auf Grund ihrer physiologischen Eigenschaften Gegenstand zahlreicher chemischer und medizinischer Untersuchungen gewesen. Sie sollen bei einer starken Antimalariawirkung[8–15] hypothermisch[16], spasmolytisch[17] und anti-

[1] *H. Gilman*, Organic Chem., Wiley & Sons, New York 1943, Vol. **II**, 1166.

[2] *A. A. Morton*, Chem. of Heterocyclic Cpds., McGraw-Hill, New York 1946, 498.

[3] *R. H. F. Manske* und *H. L. Holmes*, The Alkaloids, Academic Press, New York 1953, Vol. **3**, 101.

[4] *L. Zechmeister*, Fortschr. Chem. Organ. Naturst., Springer-Verlag, Wien 1956, **XIII**, 330.

[5] *L. Macholàn*, Coll. Czechoslov. Chem. Commun. **24**, 550 (1959).

[6] *R. Elderfield*, Heterocyclic Cpds., Wiley & Sons, New York 1957, Vol. **6**, 324.

[7] *E. H. Rodd*, Chem. Carbon Cpds., Elsevier, New York 1959, Vol. **IV**^{B}, 1299.

[8] *V. M. Rodinov* und *A. M. Fedorova*, J. Gen. Chem. USSR **13**, 249 (1943); Chem. Abstr. **38**, 1507^{6} (1944).

[9] *B. E. Christensen*, *B. Graham* und *A. M. Griffith*, J. Amer. Chem. Soc. **67**, 2001 (1945).

[10] *A. K. Macbeth* und *H. J. Rodda*, Nature **156**, 207 (1945).

convulsiv[18] sein. Während Tricyclochinazolin carcinogene Erscheinungen[19] zeigt, werden andere Verbindungen dieses Ringsystemes für die Carcinomtherapie[20] vorgeschlagen. Da nun auch der 3,4-Methylendioxyphenylrest in einer Reihe physiologisch interessanter Substanzen, wie z. B. den Podophyllinen[21–26], enthalten ist, versuchte ich, diese beiden wirksamen Systeme zu kombinieren.

Zur Darstellung der Chinazolone-(4) geht man in den meisten Fällen entweder von der Anthranilsäure selbst oder aber von den Derivaten, wie z. B. den N-Acylanthranilamiden bzw. den Anthranilnitrilen, aus und setzt diese mit Säureamiden[27–31], Nitrilen[32–34] und auch mit Amidinen um. Der Chinazolonringschluß wird durch Anwendung hoher Temperaturen[35–38] und wasserabspaltender Mittel, wie o-Ameisensäure-triäthyl-

[11] *V. Wiselogle*, Survey Antimalarial Drugs 1941—1945, Edward Brothers, Ann Arbor (Mich.) 1946.

[12] *B. R. Baker* und Mitarb., J. Org. Chem. **17**, 35, 52, 58, 68, 77, 97, 109, 116, 132, 141, 149, 157 (1952); **18**, 138, 153, 178 (1953); **20**, 118, 136 (1955).

[13] *S. P. Popli* und *B. Mukerji*, J. Sci. Industr. Res. **16A**, 440 (1957).

[14] *H. L. Bami* und *M. S. Dhatt*, J. Sci. Industr. Res. **16B**, 558 (1957).

[15] *R. N. Iyer* und *M. L. Dhar*, J. Sci. Industr. Res. **17C**, 193 (1958).

[16] *P. N. Saxena* und *B. K. Khanna*, Indian J. Med. Res. **46**, 63 (1958).

[17] *F. Sandberg*, Svensk. farm. tidskr. **61**, 417, 453 (1957).

[18] *M. L. Gujral, K. N. Sareen* und *R. P. Kohli*, Indian J. Med. Res. **45**, 207 (1957).

[19] *R. W. Baldwin, K. Butler* und *M. W. Partridge*, Nature **181**, 838 (1958).

[20] *R. Koehler, L. Goodman, J. DeGraw* und *B. R. Baker*, J. Amer. Chem. Soc. **80**, 5779 (1958).

[21] *J. Shanon* und *F. Sagher*, Dermatologia [Basel] **111**, 319 (1955); Chem. Zbl. **1958**, 11553.

[22] *H. Auterhoff* und *O. May*, Planta Medica **6**, 240 (1958).

[23] *L. Zechmeister*, Fortschr. Chemie organ. Naturst., Springer-Verlag, Wien **1958**, Bd. **XV**, 83.

[24] *J. Rutschmann* und *J. Renz*, Helv. Chim. Acta **42**, 890 (1959).

[25] *E. A. Fehnel*, J. Org. Chem. **23**, 432 (1958).

[26] *E. A. Fehnel, J. A. Deyrup* und *M. B. Davidson*, J. Org. Chem. **23**, 1996 (1958).

[27] *St. von Niementowski*, J. prakt. Chem. [2] **51**, 564 (1895).

[28] *M. M. Endicott, E. Wick, M. L. Mercury* und *M. L. Sherill*, J. Amer. Chem. Soc. **68**, 1299 (1946).

[29] *F. H. S. Curd*, J. Chem. Soc. [London] **1948**, 1759, 1766.

[30] *R. Andrisano* und *G. Modena*, Gazz. chim. ital. **80**, 228, 321 (1950).

[31] *J. F. Meyer* und *E. C. Wagner*, J. Org. Chem. **8**, 239 (1943).

[32] *M. T. Bogert* und *A. H. Gotthelf*, J. Amer. Chem. Soc. **22**, 129, 522 (1900).

[33] *A. H. Gotthelf*, J. Amer. Chem. Soc. **23**, 611 (1901).

[34] *M. T. Bogert* und *W. F. Hand*, J. Amer. Chem. Soc. **24**, 1031 (1902).

[35] *A. Weddige*, J. prakt. Chem. [2] **31**, 124 (1885); **36**, 141 (1887).

[36] *W. Körner*, J. prakt. Chem. [2] **36**, 155 (1887).

[37] *E. Knape*, J. prakt. Chem. [2] **43**, 209 (1890).

[38] *V. A. Ahmed, K. S. Narang* und *J. N. Rây*, J. Indian Chem. Soc. **15**, 152 (1938).

ester[39, 40] oder Phosphorpentoxyd[41, 42], bewirkt. *Bogert* und Mitarb.[43–47] modifizierten diese Methode, indem sie zunächst die Anthranilsäure in das entsprechende Acetanthranil-3,1,4-benzoxazon durch Erhitzen mit Acetanhydrid überführten und dieses dann mit Aminen zur Reaktion brachten. Da mir alle vorgenannten Methoden zur Synthese des 6,7-Methylendioxychinazolons-(4) zu energisch zu sein schienen, benutzte ich als Ausgangsverbindung den 6-Amino-3,4-methylendioxybenzoesäure-methylester und setzte diesen in Gegenwart von N-Methyl-morpholin, als chlorwasserstoffbindendes Mittel, mit dem jeweiligen Säurechlorid um. Durch Erhitzen der aus dieser Reaktion resultierenden 6-Acylamino-3,4-methylendioxybenzoesäure-methylester mit dem mindestens 10fachen Überschuß an ca. 100proz. Hydrazinhydrat wurden die entsprechenden Aminochinazolone erhalten. Da man die Aminochinazolone auch als Ringhydrazide auffassen kann, liegt es zunächst nahe, unter gleichen Bedingungen zu arbeiten, wie sie zur Darstellung von Hydrazonen angewandt werden[48]. So ergab eine früher von uns beschriebene Arbeit[49], daß die Ringbildung der 1,2-Diazepine ausgehend von 1,3-Di-aroylpropanen und 100proz. Hydrazinhydrat sich nur in Gegenwart von Eisessig durchführen ließ. Wählt man diese Bedingungen auch zur Aminochinazolon-synthese, so lassen sich selbst nach mehrtägigem Erhitzen der Acylaminoester mit Hydrazin-Eisessiggemisch nur die Ausgangssubstanzen isolieren, dagegen führt die Anwendung von Pyridin + Hydrazin in guten Ausbeuten zu den gewünschten Reaktionsprodukten. Hieraus darf wohl abgeleitet werden, daß zunächst eine Hydrazinolyse der Carbomethoxygruppe und im Anschluß daran die Kondensation zum Aminochinazolon-ring stattfindet. Die Ringschlußtendenz der 6-Acylamino-3,4-methylendioxybenzhydrazide[50] ist so groß, daß es mir nicht möglich war, diese zu isolieren.

Bemerkenswert dürfte noch sein, daß sich die Hydrazinolyse des

---

[39] *M. K. McKee, R. D. McKee* und *R. W. Bost*, J. Amer. Chem. Soc. **69**, 184 (1947).

[40] *R. H. Clark* und *E. C. Wagner*, J. Org. Chem. **9**, 55 (1944).

[41] *T. Bhattacharyya, P. K. Bose* und *J. N. Rây*, J. Indian Chem. Soc. **6**, 279 (1929).

[42] *J. S. Aggariwal, R. S. Das* und *J. N. Rây*, J. Indian Chem. Soc. **6**, 717 (1929).

[43] *M. T. Bogert* und *V. J. Chambers*, J. Amer. Chem. Soc. **27**, 649 (1905).

[44] *M. T. Bogert* und *H. A. Seil*, J. Amer. Chem. Soc. **27**, 1305 (1905).

[45] *M. T. Bogert* und *V. J. Chambers*, J. Amer. Chem. Soc. **28**, 207 (1906).

[46] *M. T. Bogert* und *H. A. Seil*, J. Amer. Chem. Soc. **28**, 884 (1906).

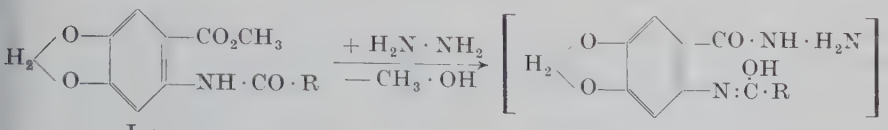
[47] *M. T. Bogert* und *R. A. Gortner*, J. Amer. Chem. Soc. **33**, 943 (1911).

[48] *A. Mitrowsky* in Methoden der organ. Chemie (Houben-Weyl) Bd. **7**, S. 462, Thieme, Stuttgart 1954.

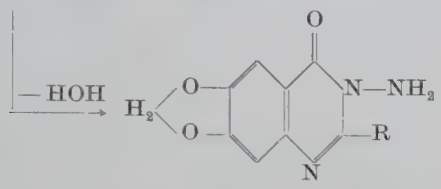
[49] *M. Lipp, F. Dallacker* und *S. Munnes*, Ann. Chem. **618**, 110 (1958).

[50] *G. Heller*, J. prakt. Chem. [2] **111**, 36 (1925).

6-Amino-3,4-methylendioxybenzoesäure-methylesters unter den vorbeschriebenen Bedingungen nicht verwirklichen läßt.



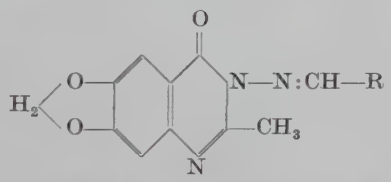
I a—z_2

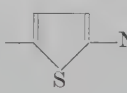


II a—z_2

Die Aminochinazolon-bildung tritt beim 6-(α,α-Dimethyl-valeryl-amino)-3,4-methylendioxybenzhydrazid nicht ein, eine Erscheinung, die wohl auf einer sterischen Behinderung beruhen dürfte.

Die N-ständige primäre Aminogruppe ist weiteren Umsetzungen zugänglich, so läßt sie sich z. B. mit heterocyclischen Aldehyden kondensieren, ohne daß der Chinazolonring aufgespalten wird:



IV a: R = b: R = 

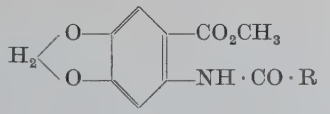
Während *M. T. Bogert*[51] beobachtete, daß 3-Amino-2-methylchinazolon-(4) mit zwei Molen Benzaldehyd kondensiert werden kann, läßt sich das entsprechende 3-Amino-2-methyl-6,7-methylendioxychinazolon-(4) nur mit 1 Mol Aldehyd umsetzen.

Die von *C. Ainsworth*[52] entwickelte Hydrazid-Amid-Abbaumethode kann auch auf die Aminochinazolone übertragen werden. Auf diese Weise erhält man durch Behandeln der alkoholischen Lösung des 3-Amino-2-methyl-6,7-methylendioxychinazolons-(4) mit *Raney*-Ni in guter Ausbeute

[51] *M. T. Bogert, G. D. Beal* und *C. G. Amend*, J. Amer. Chem. Soc. **32**, 1654 (1910).

[52] *C. Ainsworth*, J. Amer. Chem. Soc. **76**, 5774 (1954); **78**, 1636 (1956).

Tabelle 1. Übersicht über die hergestellten 6-Acylamino-3,4-methylendioxybenzoesäuremethylester

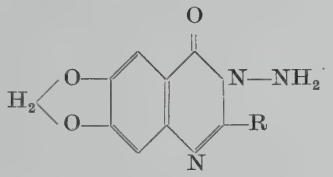


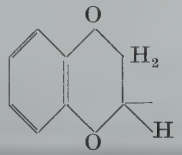
Nr.	R	Umkrist. aus	Schmp. °C	Ausb. % d. Th.	Summenformel* (Mol.-Gew.)
I a	H—	M	160,5	91	$C_{10}H_9NO_5$ (223,18)
b	CH_3—	M	183,2	93	$C_{11}H_{11}NO_5$ (237,20)
c	$CH_3 \cdot CH_2$—	IP + W	141,6	92	$C_{12}H_{13}NO_5$ (251,23)
d	n-C_4H_9—	IP + W	98,8	98	$C_{14}H_{17}NO_5$ (279,28)
e	i-C_4H_9—	IP + W	79,8	85	$C_{14}H_{17}NO_5$ (279,28)
f	D,L-$CH_3 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH(CH_3)$—	IP + W	67,5	95	$C_{15}H_{19}NO_5$ (293,31)
g	$CH_3 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot C(CH_3)_2$—	C	80,5	92	$C_{16}H_{21}NO_5$ (307,34)
h	n-C_9H_{19}—	IP + W	82,5	89	$C_{19}H_{27}NO_5$ (349,41)
i	D,L-$CH_3 \cdot (CH_2)_7 \cdot CH(CH_3)$—	IP + W	51,5	79	$C_{20}H_{29}NO_5$ (363,44)
j	n-$C_{11}H_{23}$—	IP + W	85,5	81	$C_{21}H_{31}NO_5$ (377,47)
k	n-$C_{13}H_{27}$—	IP + W	89,5	95	$C_{23}H_{35}NO_5$ (405,52)
l	n-$C_{15}H_{31}$—	M + W	92,5	96	$C_{25}H_{39}NO_5$ (433,57)
m	$CH_3O \cdot CO \cdot CH_2 \cdot CH_2$—	IP + W	147,4	84	$C_{14}H_{15}NO_7$ (309,27)
n	C_6H_5—	Bu	191,8	91	$C_{16}H_{13}NO_5$ (299,27)
o	(p) F—C_6H_4—	IP	197,8	94	$C_{16}H_{12}FNO_5$ (317,26)
p	(p) Cl—C_6H_4—	Bu	251,5	95	$C_{16}H_{12}ClNO_5$ (333,72)
q	(p) Br—C_6H_4—	DMF	273,5	98	$C_{16}H_{12}BrNO_5$ (378,18)
r	(p) J—C_6H_4—	DMF	270,5	96	$C_{16}H_{12}JNO_5$ (425,17)
s	(p) $(Cl—C_6H_4)_2CH$—	Bu	189,2	86	$C_{23}H_{17}Cl_2NO_5$ (458,29)
t	3,4,5-$(CH_3O)_3C_6H_2$—	E	194,8	91	$C_{19}H_{19}NO_8$ (389,35)

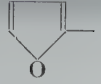
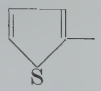
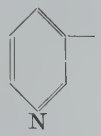
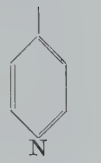
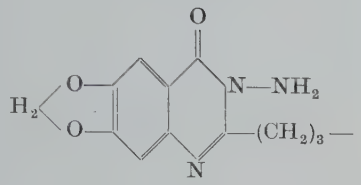
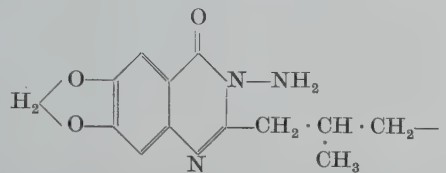
* Alle Summenformeln wurden durch C, H-Bestimmungen kontrolliert und richtig befunden.

I u		M	168,2	84	$C_{18}H_{15}NO_7$ (357,31)
v		IP	226,5	97	$C_{14}H_{11}NO_6$ (289,24)
w		T	243,8	84	$C_{14}H_{11}NO_5S$ (305,30)
x		Bu	212,5	89	$C_{15}H_{12}N_2O_5$ (300,26)
y		E	222,5	81	$C_{15}H_{12}N_2O_5$ (300,26)
z_1		T + X	192,2	87	$C_{23}H_{22}N_2O_{10}$ (486,42)
z_2		C + A	163,8	74	$C_{24}H_{24}N_2O_{10}$ (500,45)

Tabelle 2. Übersicht über die dargestellten 3-Amino-6,7-methylendioxy-chinazolone-(4)



Nr.	R	Umkrist. aus	Schmp. °C	Ausb. % d. Th.	Summenformel* (Mol.-Gew.)
II a	H—	Ä	280,5	85	$C_9H_7N_3O_3$ (205,17)
b	CH_3—	Bu	284,5	90	$C_{10}H_9N_3O_3$ (219,20)
c	C_2H_5—	IP + W	176,8	91	$C_{11}H_{11}N_3O_3$ (233,22)
d	n-C_4H_9—	IP + W	160,8	93	$C_{13}H_{15}N_3O_3$ (261,27)
e	$(CH_3)_2CH \cdot CH_2$—	IP + W	141,6	89	$C_{13}H_{15}N_3O_3$ (261,27)
f	D,L-$CH_3 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH(CH_3)$—	IP + W	142,6	84	$C_{14}H_{17}N_3O_3$ (275,28)
g	n-C_9H_{19}—	IP + W	111,5	87	$C_{18}H_{25}N_3O_3$ (331,40)
h	D,L-$CH_3 \cdot (CH_2)_7 \cdot CH(CH_3)$—	IP + W	97,6	88	$C_{19}H_{27}N_3O_3$ (345,43)
i	n-$C_{11}H_{23}$—	IP + W	114,8	91	$C_{20}H_{29}N_3O_3$ (359,45)
j	n-$C_{13}H_{27}$—	EE	119,2	89	$C_{22}H_{33}N_3O_3$ (387,51)
k	n-$C_{15}H_{31}$—	M + W	105,8	84	$C_{24}H_{37}N_3O_3$ (415,56)
l	$H_2N \cdot NH \cdot CO \cdot CH_2 \cdot CH_2$—	W	249,5	82	$C_{12}H_{13}N_5O_4$ (291,26)
m	C_6H_5—	IP + W	190,2	68	$C_{15}H_{11}N_3O_3$ (281,26)
n	(p) F—C_6H_4—	D	228,5	69	$C_{15}H_{10}FN_3O_3$ (299,25)
o	(p) Cl—C_6H_4—	B	228,4	61	$C_{15}H_{10}ClN_3O_3$ (315,71)
p	(p) Br—C_6H_4—	X	242,0	81	$C_{15}H_{10}BrN_3O_3$ (360,17)
q	(p) J—C_6H_4—	X	236,5	75	$C_{15}H_{10}JN_3O_3$ (407,16)
r	(p) $(Cl—C_6H_4)_2CH$—	X	249,5	71	$C_{22}H_{15}Cl_2N_3O_3$ (440,28)
s	3,4,5-$(H_3CO)_3C_6H_2$—	E	246,8	78	$C_{18}H_{17}N_3O_6$ (371,34)
t		Ä	187,8	72	$C_{17}H_{13}N_3O_5$ (339,29)

IIu		IP + W	251,5 (Zers.)	71	$C_{13}H_9N_3O_4$ (271,23)
v		E	238,5	87	$C_{13}H_9N_3O_3S$ (287,3)
w		Bu	244,5 (Zers.)	83	$C_{14}H_{10}N_4O_3$ (282,25)
x		Bu	343,5	64	$C_{14}H_{10}N_4O_3$ (282,25)
z_1		D	282,5	81	$C_{21}H_{18}N_6O_6$ (450,40)
z_2		P + DMF	284,5	69	$C_{22}H_{20}N_6O_6$ (464,43)

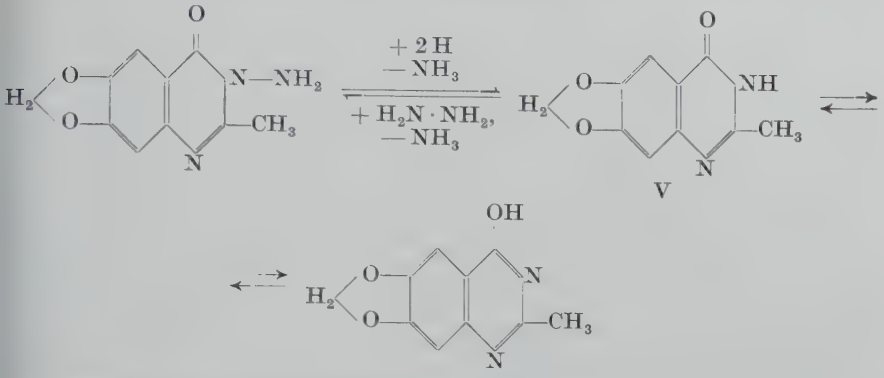
Lösungsmittel (in Tab. 1 und 2): A = Azeton Ä = Äthanol B = Benzol Bu = n-Butanol C = Cyclohexan D = Dioxan DMF = Dimethylformamid E = Eisessig EE = Essigsäureäthylester IP = Isopropylalkohol M = Methanol P = n-Propanol T = Toluol W = Wasser X = Xylol
Die Verbindungen Ic, IIc, IIm, IIs, IIx wurden zur Analyse in der Trockenpistole bei 1 Torr und 110° (Toluol) getrocknet.

Tabelle 3. IR-Aufnahmen
Die Aufnahmen wurden mit dem LEITZ-Gerät (NaCl-Prisma) gemacht

Verbindung	Nr.
I a*	3,08 (m) 3,20 (w) 3,4 (w) 5,92 (st) 6,00 (st) 6,18 (st) 6,52 (st) 6,72 (st) 7,0 (st) 7,30 (st) 7,8 (st) 8,0 (st) 8,7 (st) 9,0 (st) 9,65 (m) 10,4 (m) 10,75 (st) 11,2 (m) 11,4 (w) 12,4 (m) 12,75 (st) 13,6 (m) 14,0 (w)
II a*	3,09 (w) 3,15 (w) 6,0 (st) 6,4 (m) 6,75 (st) 7,4 (m) 7,9 (m) 8,05 (m) 8,6 (m) 9,3 (w) 9,65 (st) 10,35 (m) 10,6 (st) 11,25 (st) 11,65 (st) 12,2 (m) 12,82 (m) 13,0 (w) 13,7 (w) 14,15 (w)
I b*	3,08 (m) 3,20 (w) 3,4 (w) 5,91 (st) 6,00 (st) 6,18 (st) 6,53 (st) 6,71 (st) 6,9 (m) 7,0 (m) 7,30 (st) 7,8 (st) 7,98 (st) 8,2 (st) 8,5 (st) 8,8 (st) 9,65 (st) 10,5 (w) 10,8 (m) 11,2 (m) 11,65 (m) 12,4 (w) 12,75 (st) 13,5 (m) 14,05 (w)
II b*	3,05 (m) 3,15 (m) 3,48 (w) 6,05 (st) 6,18 (st) 6,35 (st) 6,72 (st) 6,85 (st) 7,08 (m) 7,3 (m) 7,4 (w) 7,8 (st) 7,9 (st) 7,98 (st) 8,4 (m) 8,6 (st) 8,9 (w) 9,70 (st) 10,15 (m) 10,75 (m) 11,41 (st) 11,65 (m) 12,2 (m) 12,55 (st) 12,8 (st) 14,0 (w)
I c*	3,09 (m) 3,20 (w) 3,45 (m) 5,92 (st) 6,00 (st) 6,18 (st) 6,69 (st) 6,75 (st) 6,8 (st) 6,9 (st) 7,05 (st) 7,30 (st) 8,0 (st) 8,3 (st) 8,4 (st) 8,55 (m) 8,9 (st) 9,3 (w) 9,68 (st) 10,5 (m) 10,75 (st) 11,45 (m) 11,55 (m) 12,45 (m) 12,75 (st) 14,05 (w)
II c*	3,05 (m) 3,12 (m) 3,35 (w) 3,45 (w) 6,1 (st) 6,2 (st) 6,3 (st) 6,8 (st) 7,05 (m) 7,3 (m) 7,85 (st) 8,08 (st) 8,55 (st) 9,0 (w) 9,55 (st) 9,9 (m) 10,2 (m) 10,55 (m) 10,9 (w) 11,35 (m) 11,55 (m) 11,6 (w) 12,2 (m) 12,55 (m) 12,8 (m) 14,0 (w)
II d**	3,0 (m) 3,25 (m) 3,4 (m) 3,5 (w) 6,0 (st) 6,15 (st) 6,25 (st) 6,35 (st) 6,55 (st) 6,75 (st) 7,0 (m) 7,25 (m) 7,9 (st) 8,05 (st) 8,3 (w) 8,52 (st) 9,05 (w) 9,65 (st) 10,1 (m) 10,55 (st) 11,05 (m) 11,5 (m) 12,2 (m) 12,3 (m) 12,70 (st) 13.85 (w) 14,2 (w)
II e**	3,1 (w) 3,3 (w) 3,38 (m) 3,5 (w) 6,0 (st) 6,2 (st) 6,26 (st) 6,4 (st) 6,68 (m) 6,8 (st) 7,0 (w) 7,3 (w) 7,9 (st) 8,05 (st) 8,15 (m) 8,55 (m) 9,0 (w) 9,70 (st) 10,2 (w) 10,6 (m) 11,05 (m) 11,45 (w) 12,3 (w) 12,55 (m) 12,68 (m) 13,8 (w) 14,2 (w)
II f**	3,02 (m) 3,1 (w) 3,38 (m) 3,5 (w) 6,05 (st) 6,1 (st) 6,15 (st) 6,25 (st) 6,68 (m) 6,80 (st) 7,0 (w) 7,9 (st) 8,05 (m) 8,35 (m) 8,6 (st) 9,0 (w) 9,65 (st) 10,3 (w) 10,62 (m) 11,5 (m) 11,68 (m) 12,18 (w) 14,0 (w)
III**	3,02 (m) 3,4 (m) 3,50 (w) 6,0 (st) 6,15 (st) 6,6 (st) 6,7 (st) 6,8 (st) 7,0 (m) 7,3 (m) 7,9 (st) 8,15 (w) 8,35 (w) 9,55 (st) 10,4 (m) 10,58 (m) 10,8 (w) 11,3 (w) 11,55 (w) 13,3 (w) 13,8 (w) 14,3 (w)

w = schwache, m = mittlere und st = starke Absorption
* Registrierdauer 1,5 Min.; Spaltprogramm 2; Schichtdicke 3 mg Substanz in KBr ** Spaltprogramm 3

das 2-Methyl-6,7-methylendioxychinazolon-(4), das wiederum durch Reaktion mit Hydrazinhydrat das Ausgangsprodukt liefert[53, 54]:



Alle von mir in dieser Arbeit dargestellten Aminochinazolone sind gut kristallisierende, farblose Verbindungen.

Ich danke Frau Professor Dr.-Ing. *M. Lipp* recht herzlich für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte sind korrigiert.

3,4-Methylendioxy-benzoesäure: Die Säure kann durch Oxydation des Piperonals sowohl mit H_2O_2[55] als auch mit $KMnO_4$[56] in Ausb. bis zu 90% d. Th. erhalten werden; Schmp. 227,5°.

3,4-Methylendioxy-benzoesäure-methylester: Die bei 80° im Trockenschrank getrocknete und gut pulverisierte Säure läßt sich nach verschiedenen Methoden[57-61] glatt verestern. Auch die Anwendung einer ätherischen Diazomethanlösung liefert in 75proz. Ausb. den Methylester. Schmp. 52,5°, $Sdp._{10}$ 140—143°.

6-*Nitro-3,4-methylendioxy-benzoesäure-methylester*[62-64]*:* Man trägt inner-

---

[53] *St. E. Cairncross* und *M. T. Bogert*, Coll. Trav. chim. Tchecoslov. **7**, 548 (1935).

[54] *N. J. Leonhard* und *W. V. Ruyle*, J. Org. Chem. **13**, 903 (1948).

[55] Organic Syntheses, Coll. Vol. **II**, 538 (1950).

[56] *A. Dobrowsky*, Mh. Chem. **86**, 325 (1955).

[57] *E. Cattelain*, Bull. soc. chim. France [4] **39**, 1186 (1926).

[58] *F. Mauthner*, J. prakt. Chem. [2] **116**, 321 (1927).

[59] *M. A. R. Van Linge*, Rec. trav. chim. Pays-Bas **16**, 44 (1897).

[60] *N. R. Campbell* und *E. P. Taylor*, J. Pharm. Pharmacol. **2**, 229 (1950); Chem. Abstr. **44**, 5813^e (1950).

[61] *H. Kondo*, *T. Ikeda* und *J. Taga*, Annu. Rept. ITSUU Lab. **3**, 65 (1952); Chem. Abstr. **47**, 7517^b (1953).

[62] *E. Oertly* und *A. Pictet*, Ber. dtsch. chem. Ges. **43**, 1336 (1910).

[63] *H. Kondo*, *H. Kataoka* und *K. Nakagawa*, Annu. Rept. ITSUU Lab. **1**, 11 (1950); Chem. Abstr. **47**, 7519 (1953).

[64] *H. Kondo*, Japan. Pat. 7220 ('51) Nov. 20; Chem. Abstr. **48**, 726^h (1954).

halb von 30 Min. 80 g Methylester unter Rühren in ein Gemisch von 200 ccm Eisessig und 400 ccm konz. HNO_3 p. A. ($d = 1{,}48$) bei 0 –5° C ein. Anschließend gießt man den Kolbeninhalt in 10 Liter Wasser, filtriert ab, wäscht bis zur neutralen Reaktion mit Wasser nach und kristallisiert aus heißem Methanol um. Schmp. 102,5°; Ausb: 92 g (92% d. Th.).

6-Amino-3,4-methylendioxy-benzoesäure-methylester: Nach der folgenden modifizierten[62–64] Methode wird der Aminoester in fast quantit. Ausb. erhalten: Zur Reduktion wird ein 4-Halskolben von 1 Liter Inhalt, versehen mit einem KPG-Rührer, einem Einleitungsrohr, einem Thermometer und, zur Erzeugung eines geringen Wasserstoffüberdrucks, mit einem Aufsatz von ca. 20 cm Länge, gefüllt mit Raschigringen, verwendet. Durch die gut gerührte Suspension von 80 g Nitroester und 600 ccm Eisessig leitet man nach Zugabe von ca. 30 g *Raney*-Ni („Degussa", Hanau) einen durch konz. Schwefelsäure getrockneten Wasserstoffstrom. Nach ca. 30—40 Min. macht sich der Reaktionsbeginn durch Ansteigen der Temperatur, die sich im Verlaufe der Reduktion auf ca. 50° erhöht, bemerkbar. Ist die Temp. der Lösung auf 20° herabgesunken (dies ist meist nach 8 Stdn. der Fall), kann die Reduktion als beendet angesehen werden. Die nun vorliegende Lösung wird vom Katalysator abfiltriert, in 10 Liter Wasser gegossen, erneut abfiltriert und mit Wasser gut ausgewaschen. Der getrocknete Aminoester wird am besten aus Cyclohexan umkristallisiert. Schmp. 108,5°.

6-Formamino-3,4-methylendioxy-benzoesäure-methylester (Ia) und *6-Acetamino-3,4-methylendioxy-benzoesäure-methylester*[65] (Ib): 10 g Aminoester werden mit 50 g ca. 100proz. Ameisensäure bzw. mit 50 g Acetanhydrid kurz zum Sieden erhitzt und die acylierte Verbindung durch Eingießen des Kolbeninhalts in Wasser ausgefällt.

6-Acylamino-3,4-methylendioxy-benzoesäure-methylester (I): 9,75 g (0,05 Mol) Aminoester werden in einem Gemisch von 200 ccm wasserfreiem Dioxan und 11 ccm (0,1 Mol) N-Methyl-morpholin gelöst, mit der äquimolaren Menge Säurechlorid (feste Säurechloride werden in Dioxan gelöst) tropfenweise versetzt und noch einige Min. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Der Kolbeninhalt der Acylaminoverbindungen In—Iy kristallisiert teils sofort teils nach mehrstündigem Stehen durch. Anschließend wird scharf abgesaugt und das Produkt zur Entfernung des N-Methyl-morpholin-hydrochlorides gut mit Wasser gewaschen, getrocknet und aus den angegebenen Lösungsmitteln umkristallisiert. Die Lösungen der Acylaminoester Ia—Im läßt man ebenfalls einige Stdn. stehen, filtriert vom ausgefallenen Hydrochlorid ab, engt das Filtrat unter vermindertem Druck ein und kristallisiert den Rückstand um.

3-Amino-6,7-methylendioxy-chinazolon-(4)-derivate (II): 0,1 Mol Acylaminoester wird in wasserfreiem Pyridin gelöst und mit dem 10—15fachen Überschuß Hydrazinhydrat (100%) unter Rückfluß erhitzt. Die Erhitzungsdauer der Verbindungen II a—l beträgt 24 Stdn., die der Substanzen II m—z_2 45—48 Stdn. Die aus diesen Lösungen in der Kälte auskristallisierenden Aminochinazolone werden scharf abgesaugt, mit wenig Wasser gewaschen, getrocknet und umkristallisiert. Die Mutterlauge wird unter vermindertem Druck eingeengt, der Rückstand mit Wasser angerieben und durch Umkristallisation gereinigt.

---

[65] *M. T. Bogert* und *F. R. Elder*, J. Amer. Chem. Soc. **51**, 532 (1929).

6-(α,α-Dimethyl-valerylamino)-3,4-methylendioxy-benzhydrazid (III): Darstellung aus dem Dimethylvalerylaminoester analog der Synthese der Aminochinazolone. Ausb.: 85% d. Th., Schmp. 178,2°.

$C_{15}H_{19}NO_5$. Ber. C 61,42, H 6,54. Gef. C 61,43, H 6,75.

3-[5-Nitro-furfuryliden-(2)-amino]-2-methyl-6,7-methylendioxy-chinazolon-(4) (IVa) und *3-[5-Nitro-thenyliden-(2)-amino]-2-methyl-6,7-methylendioxy-chinazolon-(4)* (IVb): Äquimolare Mengen von 3-Amino-2-methyl-chinazolon (IIb) und 5-Nitro-furan-(2)- bzw. 5-Nitro-thiophen-(2)-aldehyd werden in heißem Isopropylalkohol gelöst und nach Zugabe einiger ccm Eisessig einige Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Aus der abgekühlten Lösung scheidet sich das Kondensationsprodukt in Form gelber Kristalle ab.

IVa Ausb.: 84% d. Th., Schmp. 252,5° (Zers.) (aus Isopropylalkohol-Butanol-Gemisch).

$C_{15}H_{10}N_4O_6$. Ber. C 52,63, H 2,96. Gef. C 53,00, H 3,20.

IVb Ausb.: 89% d. Th., Schmp. 284,5° (Zers.) aus Xylol.

$C_{15}H_{10}N_4OS$. Ber. C 50,29, H 2,83. Gef. C 50,24, H 3,01.

2-Methyl-6,7-methylendioxy-chinazolon-(4) (V)[66]: 6 g 3-Amino-2-methyl-6,7-methylendioxy-chinazolon-(4) werden in 3 l Isopropylalkohol in der Siedehitze gelöst und mit vier gehäuften Spatelspitzen *Raney*-Ni versetzt. Unter Rühren wird das Gemisch 5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt, anschließend vom Katalysator abfiltriert und die Lösung auf die Hälfte des Volumens eingeengt. Die in der Kälte ausfallenden Kristalle werden abgesaugt und aus Isopropylalkohol umkristallisiert. Ausb.: 88% d. Th., glänzende Blättchen vom Schmp. 346,5° (Zers.).

$C_{10}H_8N_2O_3$. Ber. C 58,87, H 3,95. Gef. C 58,93, H 3,78.

IR-Spektren[68–70]

Aus den Spektren der 6-Acylaminoester Ia, Ib und Ic kann abgeleitet werden, daß ein aromatischer (3,4 μ, 6,72 μ) Äther (8,00 μ, 9,65 μ und 10,75 μ — charakteristisch für Verbindungen des Methylendioxybenzols[67] —) vorliegt, der 1,2,4,5-tetrasubstituiert (12,4 μ, 12,75 μ) ist und eine N-monosubstituierte Säureamid- (3,08 μ, 6,00 μ Amid I, 6,18 μ, 6,52 μ Säureamid II), eine Estergruppe (5,92 μ) und aliphatische Reste (3,4 μ, 6,8—8,7 μ) besitzt.

Durch die Umsetzung mit Hydrazinhydrat treten neue Aminstickstoffbanden (3,05 μ, 3,15 μ) in Erscheinung. Die durch den Ester verursachte Absorption bei 5,92 μ entfällt.

[66] *S. S. Bedi* und *K. S. Narang*, J. Indian Chem. Soc. **13**, 253 (1936).
[67] *H. M. Fales* und *W. C. Wildman*, Analyt. Chem. **29**, 904 (1957).
[68] *H. Culbertson, J. C. Decius* und *B. E. Christensen*, J. Amer. Chem. Soc. **74**, 4834 (1952).
[69] *A. Weissberger*, Technique Organic Chem., Interscience, New York 1956, Bd. **IX**, 187.
[70] *W. Brügel*, Einführung Ultrarotspektroskopie, 2. Aufl., Steinkopff, Darmstadt 1957.

Synthesen von Heterocyclen, 24. Mitt.:

Über 4-Hydroxy-carbostyrile

Von

E. Ziegler und **K. Gelfert**

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie der Universität Graz

(Eingegangen am 21. Oktober 1959)

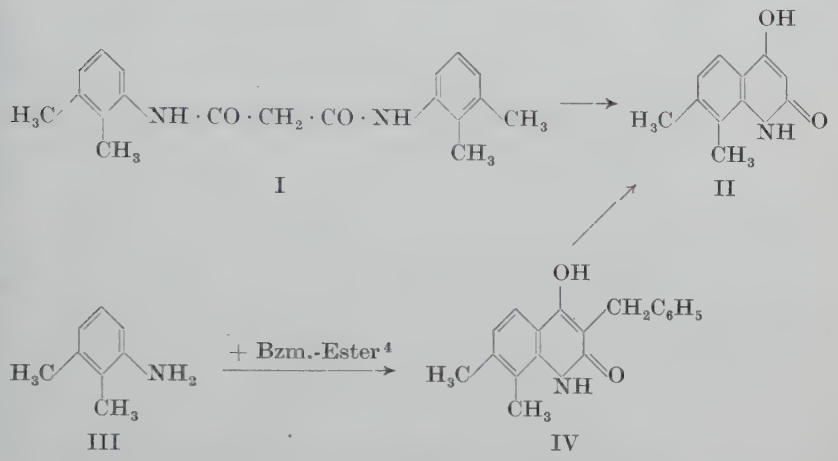
Es werden einige 4-Hydroxy-carbostyrile nach verschiedenen Methoden synthetisiert. Im Falle des Malonsäure-bis-(2,5-dimethylanilides) V kann bei der Reaktion mit $AlCl_3$-NaCl neben 4-Hydroxy-5,8-dimethyl-carbostyril VI das isomere 4-Hydroxy-6,8-dimethyl-carbostyril VII nachgewiesen werden. Eine solche CH_3-Gruppenwanderung läßt sich an den anderen untersuchten Beispielen nicht feststellen.

In der 10.[1] und 14.[2] Mitt. dieser Reihe haben *E. Ziegler* und *H. Maier* über das Verhalten des Malonsäure- bzw. Butylmalonsäure-bis-(2,6-dimethylphenol-)-esters gegenüber $AlCl_3$-NaCl berichtet. Es zeigte sich, daß trotz Fehlens o-ständiger Kernwasserstoffatome ein Ringschluß im Sinne der von *E. Ziegler* und *H. Junek*[3] aufgefundenen 4-Hydroxy-cumarin-Synthese eingetreten war.

Es schien nun von Interesse zu prüfen, ob solche unter Wanderung von CH_3-Gruppen stattfindende Cyclisierungsreaktionen auch an Malonsäureaniliden nachweisbar seien. Als Modellsubstanz wurde vorerst das Malonsäure-bis-(2,6-dimethyl-anilid) gewählt. Dieses reagiert aber weder mit $AlCl_3$ (bei 300°) noch in einer Schmelze von $AlCl_3$-NaCl in diesem Sinne. Auch das Malonsäure-bis-(2,4,6-trimethyl-anilid) zeigt dasselbe negative Ergebnis. Vollkommen überraschend ist ferner das Versagen der Cyclisierungsreaktion am Beispiel des Malonsäure-bis-(2,4-dimethyl-anilides),

[1] *E. Ziegler* und *H. Maier*, Mh. Chem. **89**, 143 (1958).
[2] *E. Ziegler* und *H. Maier*, Mh. Chem. **89**, 551 (1958).
[3] *E. Ziegler* und *H. Junek*, Mh. Chem. **86**, 29 (1955).

das ja ein zur Anilido-Gruppe o-ständiges Kernwasserstoffatom aufweist. Es tritt wohl über 250° Reaktion ein, wobei aber ein permanganatfarbener Stoff, der nicht näher untersucht ist, entsteht. Normal verhält sich das Malonsäure-bis-(2,3-dimethyl-anilid) I, welches bei 250° in 65,5proz. Ausbeute 4-Hydroxy-7,8-dimethyl-carbostyril II gibt. Dieses kann auch aus

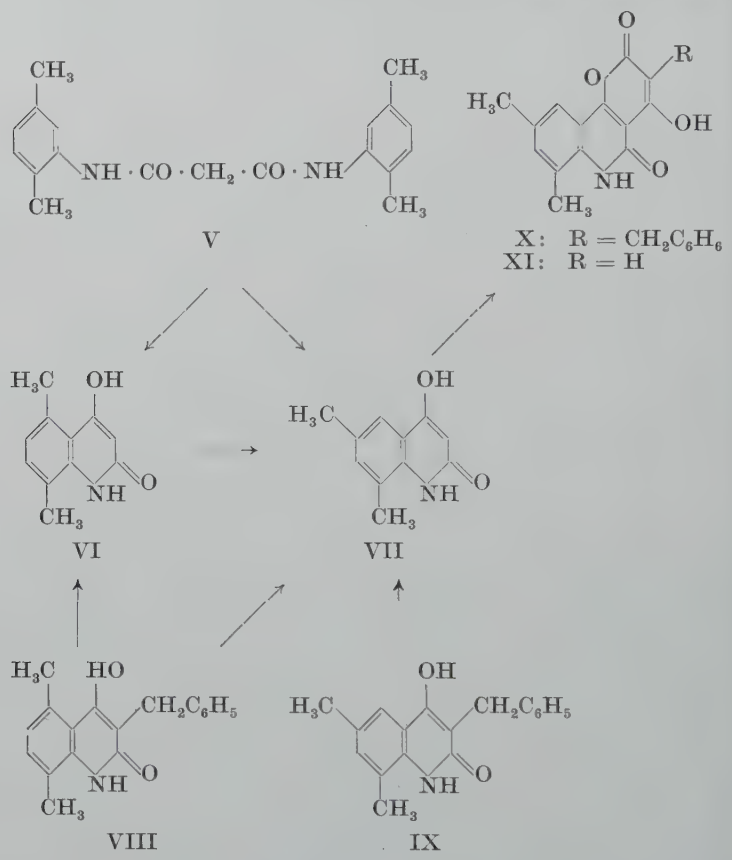


3-Benzyl-7,8-dimethyl-4-hydroxy-carbostyril IV erhalten werden. Auf letzterem Wege lassen sich ferner das 4-Hydroxy-6-methyl- und 4-Hydroxy-8-methyl-carbostyril synthetisieren. Da alle Carbostyrile sehr hohe Schmelzpunkte (um 360°, u. Zers.) zeigen, haben wir von den meisten zwecks besserer Charakterisierung jeweils die Acetate bzw. die entsprechenden 2,4-Dichlor-chinoline hergestellt. Bemerkenswert ist, daß bei Cyclisierungen von mit CH_3-Gruppen substituierten Malonsäure-aniliden immer gleich die freien 4-Hydroxy-carbostyrile entstehen, während bei der Synthese des 4-Hydroxy-carbostyrils selbst und seiner Halogenderivate vorerst 4-Anilino-carbostyrile[5] gebildet werden.

Komplizierter liegen die Dinge im Falle des Malonsäure-bis-(2,5-dimethyl-anilides) V. Dieses reagiert in einer Schmelze von $AlCl_3$-NaCl bei 250° zu einem Gemisch von 4-Hydroxy-5,8-dimethyl- (VI) und 4-Hydroxy-6,8-dimethyl-carbostyril VII. Die letzteren Verbindungen[6] sind schon bekannt. Das Gemisch der in ihren Eigenschaften sehr ähnlichen Verbindungen VI und VII kann mit $POCl_3$ in die entsprechenden 2,4-Dichlor-dimethyl-chinoline (Schmp. 80,5° bzw. 115,5°) umgewandelt und dann relativ leicht in seine Bestandteile aufgetrennt werden. Auch das 4-Hydroxy-5,8-dimethyl-carbostyril VI selbst läßt sich zu VII isomerisieren,

[4] Bzm.-Ester = Benzylmalonsäure-bis-(2,4-dichlorphenol)-ester.
[5] *E. Ziegler* und *H. Junek*, Mh. Chem. **87**, 503 (1956).
[6] *E. Ziegler* und *K. Gelfert*, Mh. Chem. **90**, 822 (1959).

wie gleichfalls auf dem Wege über die Dichlor-chinoline nachweisbar ist. Schließlich kann die Konstitution des 4-Hydroxy-6,8-dimethyl-carbostyrils VII auch durch eine Synthese aus dem entsprechenden Benzyl-



derivat IX gesichert werden. Die Überführung von VII mit Hilfe des Bzm.-Esters[4] zu X und XI gelingt klaglos. Ein weiterer Weg zum 4-Hydroxy-6,8-dimethyl-carbostyril VII führt über das 3-Benzyl-5,8-dimethyl-4-hydroxy-carbostyril VIII, das bei der Behandlung mit $AlCl_3$-NaCl vorwiegend das gewünschte Produkt gibt.

Das diskutierte Beispiel zeigt, daß bei der Cyclisierung von Malonsäure-aniliden im Prinzip eine Isomerisierung durch Wanderung von Methylgruppen erfolgen kann. Sie steht aber nur mit dem zweiten Schritt der Reaktion, die bei der Cyclisierung des Malonsäure-bis-(2,6-dimethylphenol)-esters[1] (Umwandlung des 4-Hydroxy-5,8-dimethyl-cumarins in das 4-Hydroxy-6,8-dimethyl-cumarin) durchlaufen wird, in Analogie.

Die vorliegende Arbeit wurde mit Unterstützung der J. R. Geigy AG., Basel, durchgeführt, für die wir danken.

Experimenteller Teil

1. Malonsäure-bis-(2,6-dimethyl-anilid)

2,42 g 2,6-Dimethylanilin und 2 g Malonsäure-diäthylester werden 90 Min. auf 180° erhitzt. Das schon ziemlich reine Dianilid läßt sich aus wenig Alkohol in Spießen kristallisieren. Ausb. 2,2 g, Schmp. 253°.

$C_{19}H_{22}N_2O_2$. Ber. C 73,52, H 7,14, N 9,03.
Gef. C 73,30, H 7,10, N 9,18.

2. Malonsäure-bis-(2,4,6-trimethyl-anilid)

a) 2 g Malonsäure und 5,2 g 2,4,6-Trimethyl-anilin werden nach Zugabe von 2 g $POCl_3$ 30 Min. auf 100° erhitzt. Nach Behandeln mit wäßr. Lauge wird aus Amylacetat kristallisiert. Spieße vom Schmp. 278°.

b) 1 g Malonsäure-diäthylester und 1,7 g des entsprechenden Anilins werden 1 Stde. auf 180° erhitzt. Das Rohprodukt wird mit Äthanol angerieben. Ausb. nach a) 25%, nach b) 65% d. Th.

$C_{21}H_{26}N_2O_2$. Ber. N 8,28. Gef. N 8,54.

3. Malonsäure-bis-(2,4-dimethyl-anilid)

Ein Gemisch von 4 g Malonester und 6,5 g 2,4-Dimethyl-anilin erhitzt man durch 2 Stdn. auf 180–210°. Nach Anreiben des Rohproduktes mit Wundbenzin verblieben 5,2 g schon ziemlich reiner Substanz. Aus Äthanol-H_2O Spieße vom Schmp. 245°.

$C_{19}H_{22}N_2O_2$. Ber. C 73,52, H 7,14, N 9,03.
Gef. C 73,30, H 7,10, N 9,29.

4. Malonsäure-bis-(2,3-dimethyl-anilid) I

Aus 5 g 2,3-Xylidin und 3,5 g Malonester entstehen nach 1 Stde. bei 180° 4,6 g Roh- bzw. 3,6 g Reinprodukt. Aus Eisessig Nadeln vom Schmp. 200°.

$C_{19}H_{22}N_2O_2$. Ber. N 9,03. Gef. N 9,15.

5. 3-Benzyl-7,8-dimethyl-4-hydroxy-carbostyril IV

Man erhitzt 3,6 g 2,3-Dimethyl-anilin und 14,4 g Bzm.-Ester[4] 40 Min. auf 250°, reibt das Rohprodukt mit Benzol an und kristallisiert aus viel Tetrachloräthan oder Eisessig um. Nadeln aus Alkohol vom Schmp. über 360° (u. Zers.). Ausb. 9,9 g.

$C_{18}H_{17}NO_2$. Ber. C 77,40, H 6,13, N 5,01.
Gef. C 77,19, H 6,02, N 5,19.

Das auf die übliche Art gewonnene *Acetat* kristallisiert aus Benzol in Nadeln vom Schmp. 250°.

$C_{20}H_{19}NO_3$. Ber. N 4,36. Gef. N 4,44.

Beim Behandeln der Verbindung IV mit einem Überschuß an $POCl_3$ (5 Stdn. bei 100°) entsteht in etwa 50proz. Ausb. das *2,4-Dichlor-3-benzyl-7,8-dimethyl-chinolin*. Aus Alkohol Nadeln vom Schmp. 97°.

$C_{18}H_{15}Cl_2N$. Ber. C 68,36, H 4,78, N 4,43, Cl 22,43.
Gef. C 68,50, H 4,64, N 4,41, Cl 22,38.

6. 4-Hydroxy-7,8-dimethyl-carbostyril[6] II

a) Aus dem *Dianilid:* In eine Schmelze von 2 g $AlCl_3$ und 0,5 g NaCl werden bei 140° 2 g Malonsäure-bis-(2,3-dimethyl-anilid) I eingetragen und unter Rühren 15 Min. auf 250° erhitzt. Nach der üblichen Aufarbeitung verbleiben 0,8 g II = 65% d. Th. Aus Eisessig Plättchen vom Schmp. 317°.

b) Aus der *Benzylverbindung* IV: Man trägt in eine Schmelze von 10 g $AlCl_3$ und 2,4 g NaCl 4 g 3-Benzyl-7,8-dimethyl-4-hydroxy-carbostyril IV ein und erhitzt 10 Min. auf 200°. Ausb. 2,3 g = 84,5% d. Th., Schmp. 317°.

$C_{11}H_{11}NO_2$. Ber. C 69,82, H 5,86, N 7,40.
Gef. C 69,73, H 5,82, N 7,31.

Das *Acetat* kristallisiert aus Essigester in Nadeln vom Schmp. 208°.

$C_{13}H_{13}NO_3$. Ber. N 6,06. Gef. N 6,14.

Das *2,4-Dichlor-7,8-dimethylchinolin*, das aus II und $POCl_3$ gewonnen werden kann, kristallisiert aus Alkohol in Nadeln vom Schmp. 73°.

$C_{11}H_9Cl_2N$. Ber. C 58,43, H 4,01, N 6,20, Cl 31,36.
Gef. C 58,59, H 3,91, N 6,21, Cl 31,48.

7. 3-Benzyl-6-methyl-4-hydroxy-carbostyril

Eine Mischung von 5 g p-Toluidin mit 24 g Bzm.-Ester wird durch 30 Min. auf 250° erhitzt, das Rohprodukt mit Benzol angerieben und dann aus Tetrachloräthan kristallisiert. Plättchen vom Schmp. 260°. Ausb. 11,4 g = 96% d. Th.

$C_{17}H_{15}NO_2$. Ber. N 5,28. Gef. N 5,25.

Das entsprechende *Acetat* kristallisiert aus Amylacetat und schmilzt bei 258°.

$C_{19}H_{17}NO_3$. Ber. N 4,55. Gef. N. 4,68.

8. 6-Methyl-4-hydroxy-carbostyril[6]

1,8 g NaCl und 7,5 g $AlCl_3$ werden bei 140° geschmolzen, in die Schmelze 3'g 3-Benzyl-6-methyl-4-hydroxy-carbostyril eingetragen und diese homogene Mischung 10 Min. auf 180° erhitzt. Aus Alkohol Nadeln, aus Eisessig Plättchen vom Schmp. 325° (u. Zers.). Ausb. 1,8 g = 89% d. Th.

$C_{10}H_9NO_2$. Ber. C 68,56, H 5,18, N 8,00.
Gef. C 68,36, H 5,14, N 7,88.

Das *Acetat* wird in quantitativer Ausbeute erhalten und schmilzt bei 203°. Aus Amylacetat zu Büscheln verwachsene Nadeln.

$C_{12}H_{11}NO_3$. Ber. N 6,45. Gef. N 6,32.

Zur weiteren Charakterisierung kann man das 6-Methyl-4-hydroxy-

carbostyril mit Hilfe von $POCl_3$ (2 Stdn. bei 100°) in das *2,4-Dichlor-6-methyl-chinolin* überführen. Ausb. 70% d. Th. Aus Methanol Nadeln vom Schmp. 91°.

$C_{10}H_7Cl_2N$. Ber. C 56,63, H 3,33, N 6,60, Cl 33,44.
Gef. C 56,79, H 3,25, N 6,73, Cl 33,40.

9. 3-Benzyl-8-methyl-4-hydroxy-carbostyril

Die aus 1 g o-Toluidin und 4,8 g Bzm.-Ester anfallende Schmelze (20 Min. bei 250°) wird mit Benzol angerieben und das Rohprodukt dann aus Eisessig gereinigt. Nadeln vom Schmp. 275°. Ausb. 2,4 g = 97% d. Th.

$C_{17}H_{15}NO_2$. Ber. C 76,96, H 5,70, N 5,28.
Gef. C 77,00, H 5,48, N 5,26.

Das *Acetat* kristallisiert aus Benzol und schmilzt bei 225—226°. Ausb. quantitativ.

$C_{19}H_{17}NO_3$. Ber. C 74,25, H 5,58, N 4,55.
Gef. C 74,46, H 5,67, N 4,60.

10. 8-Methyl-4-hydroxy-carbostyril

10 g 3-Benzyl-8-methyl-4-hydroxy-carbostyril werden in eine auf 140° erhitzte Schmelze von 25 g $AlCl_3$ und 6 g NaCl eingetragen. Anschließend steigert man rasch die Temp. auf 180° und hält sie so 5 Min. Aus Eisessig Kristalle vom Schmp. über 360° (u. Zers.). Ausb. 6,1 g = 90% d. Th.

$C_{10}H_9NO_2$. Ber. C 68,56, H 5,18, N 8,00.
Gef. C 68,18, H 5,28, N 7,78.

Auch in diesem Falle wird das *Acetat* in quantitativer Ausbeute erhalten. Aus Benzol Kristalle vom Schmp. 208°.

$C_{12}H_{11}NO_3$. Ber. C 66,35, H 5,10, N 6,45.
Gef. C 66,45, H 5,16, N 6,43.

Das *2,4-Dichlor-8-methyl-chinolin* entsteht in 72proz. Ausb. Nadeln aus Äthanol vom Schmp. 85°.

$C_{10}H_7Cl_2N$. Ber. C 56,63, H 3,33, N 6,60, Cl 33,44.
Gef. C 56,89, H 3,39, N 6,61, Cl 33,49.

11. 3-Benzyl-5,8-dimethyl-4-hydroxy-carbostyril[6] VIII

2,4 g 2,5-Dimethyl-anilin und 9,6 g Bzm.-Ester werden durch 40 Min. auf 250° erhitzt. Nach Anreiben des Rohproduktes mit Benzol wird aus Eisessig kristallisiert. Prismen vom Schmp. 250° (74% d. Th.).

$C_{18}H_{17}NO_2$. Ber. C 77,40, H 6,13, N 5,01.
Gef. C 77,21, H 6,06, N 5,01.

Die Verbindung VIII gibt ein *Acetat* vom Schmp. 217°. Nadeln aus Benzol.

$C_{20}H_{19}NO_3$. Ber. N 4,36. Gef. N 4,58.

Die entsprechende Dichlorverbindung, das *2,4-Dichlor-3-benzyl-5,8-dimethyl-chinolin*, schmilzt bei 95°. Kristalle aus Äthanol (43% d. Th.).

$C_{18}H_{15}Cl_2N$. Ber. C 68,36, H 4,78, N 4,43, Cl 22,43.
Gef. C 68,62, H 4,71, N 4,35, Cl 22,45.

12. 3-Benzyl-6,8-dimethyl-4-hydroxy-carbostyril IX

Ein Gemisch von 0,6 g 2,4-Dimethyl-anilin und 2,4 g Bzm.-Ester wird 30 Min. lang auf 260° erhitzt und die Rohschmelze mit Benzol angerieben. Aus Tetrachloräthan Plättchen (90% d. Th.) vom Schmp. 258°.

$C_{18}H_{17}NO_2$. Ber. C 77,40, H 6,13, N 5,01.
Gef. C 77,41, H 6,03, N 5,03.

Das *3-Benzyl-6,8-dimethyl-4-acetoxy-carbostyril* kristallisiert aus Benzol in Nadeln, Schmp. 245°.

$C_{20}H_{19}NO_3$. Ber. C 74,74, H 5,96, N 4,36.
Gef. C 74,73, H 5,93, N 4,46.

Das *2,4-Dichlor-3-benzyl-6,8-dimethyl-chinolin*, das beim Behandeln von IX mit $POCl_3$ (3 Stdn. bei 100°) entsteht, kristallisiert aus Äthanol in Nadeln (48% d. Th.) vom Schmp. 92°.

$C_{18}H_{15}Cl_2N$. Ber. C 68,36, H 4,78, N 4,43, Cl 22,43.
Gef. C 68,31, H 4,67, N 4,48, Cl 22,25.

13. 6,8-Dimethyl-4-hydroxy-cumarin VII[6]

In eine auf 140° erhitzte Mischung von 5 g $AlCl_3$ und 1,2 g NaCl werden 2 g 3-Benzyl-6,8-dimethyl-4-hydroxy-cumarin IX vorsichtig eingerührt. Nachdem man den Ansatz 10 Min. auf 200° gehalten hat, zersetzt man mit Eis und verd. HCl. Aus Eisessig Plättchen vom Schmp. 312° (u. Zers.).

$C_{11}H_{11}NO_2$. Ber. C 69,82, H 5,86, N 7,40.
Gef. C 69,76, H 5,76, N 7,34.

Das *Acetat* kristallisiert aus Benzol in langen Nadeln vom Schmp. 254°.

$C_{13}H_{13}NO_3$. Ber. C 67,52, H 5,66, N 6,06.
Gef. C 67,27, H 5,71, N 6,18.

Das auf die übliche Art dargestellte *2,4-Dichlor-6,8-dimethyl-chinolin* (87% d. Th.) kristallisiert aus Alkohol-H_2O in Nadeln und zeigt einen Schmp. von 115,5°.

$C_{11}H_9Cl_2N$. Ber. C 58,43, H 4,01, N 6,20, Cl 31,36.
Gef. C 58,57, H 4,00, N 6,20, Cl 31,09.

14. 3′-Benzyl-4′-hydroxy-6,8-dimethyl-(1′,2′-pyrono-5′,6′ : 3,4-carbostyril) X

Ein Gemenge von 0,5 g 6,8-Dimethyl-4-hydroxy-carbostyril VII und 1,3 g Bzm.-Ester wird 30 Min. auf 230° erhitzt und die Schmelze dann mit Benzol angerieben. Aus Nitrobenzol Nadeln (88% d. Th.) vom Schmp. 326°.

$C_{21}H_{17}NO_4$. Ber. C 72,61, H 4,93, N 4,03.
Gef. C 72,75, H 4,98, N 4,15.

15. 4′-Hydroxy-6,8-dimethyl-(1′,2′-pyrono-5′,6′ : 3,4-carbostyril) XI

a) Die Verbindung X wird in $AlCl_3$-NaCl etwa 10 Min. auf 200° erhitzt. Nach Zersetzen der Schmelze und Umfällen des Rohproduktes aus NaOH—HCl kristallisiert man aus Nitrobenzol. Nadeln (46% d. Th.) vom Schmp. 300°. Die Substanz läßt sich auch sublimieren.

b) Eine andere Möglichkeit zur Synthese besteht im Umsatz des 4-Hydroxy-6,8-dimethyl-carbostyrils mit Malonsäure-bis-(2,4-dichlorphenol)-ester durch 15 Min. bei 230° (60% d. Th.).

$C_{14}H_{11}NO_4$. Ber. C 65,36, H 4,31, N 5,45.
Gef. C 65,22, H 4,27, N 5,61.

16. Malonsäure-bis-(2,5-dimethyl-anilid) V[6]

5 g 2,5-Dimethyl-anilin werden mit 3,5 g Malonsäure-diäthylester 90 Min. unter Rückfluß auf 180° erhitzt. Nach Anreiben des Rohproduktes mit Äthanol kristallisiert man aus Eisessig. Nadeln vom Schmp. 236—237°. Ausb. 5,4 g = 84% d. Th.

$C_{19}H_{22}N_2O_2$. Ber. N 9,03. Gef. N 9,00.

17. Über die Synthese eines Gemisches von 4-Hydroxy-5,8-dimethyl-carbostyril VI und 4-Hydroxy-6,8-dimethyl-carbostyril VII

a) In eine Schmelze von 5 g $AlCl_3$ und 1,5 g NaCl werden bei 150° 5 g Malonsäure-bis-(2,5-dimethyl-anilid) eingerührt. Anschließend wird 30 Min. auf 250° erhitzt. Nach der Aufarbeitung des Rohproduktes verbleiben 1,85 g = 61% d. Th. eines Gemisches von VI und VII.

b) Ein solches Gemisch entsteht auch beim Erhitzen des reinen 4-Hydroxy-5,8-dimethyl-carbostyrils VI[6] in $AlCl_3$—NaCl durch 20 Min. bei 230°.

Da das Gemisch schwer auftrennbar ist, löst man 1,6 g desselben in 20 ccm $POCl_3$ und erhitzt die Lösung 3 Stdn. auf 100°. Dabei bildet sich ein Gemenge (1,35 g = 70,6% d. Th.) zweier 2,4-Dichlor-chinoline vom Schmp. 61—63°. Diese lassen sich auf Grund ihrer verschiedenen Löslichkeit in heißem Methanol auftrennen. Vorerst fällt fast reines *2,4-Dichlor-5,8-dimethyl-chinolin*[6] (Schmp. 80,5°) an, während im Filtrat fast das gesamte *2,4-Dichlor-6,8-dimethyl-chinolin* (Schmp. 115,5°) verbleibt.

c) Schließlich kann man *4-Hydroxy-6,8-dimethyl-carbostyril* VII vorwiegend erhalten, wenn man 3-Benzyl-5,8-dimethyl-4-hydroxy-carbostyril VIII einer analogen Behandlung ($AlCl_3$—NaCl) aussetzt. Nach wiederholtem Umkristallisieren aus Eisessig erhält man die Verbindung VII von ihrem Isomeren VI frei. Schmp. 312° (u. Zers.). Ausb. ca. 80% d. Th.

$C_{11}H_{11}NO_2$. Ber. C 69,82, H 5,86, N 7,40.
Gef. C 69,68, H 5,97, N 7,52.

Das aus diesem Präparat hergestellte *Acetat* stimmt in seinen Eigenschaften mit dem unter 13. beschriebenen überein. Dasselbe gilt für das *2,4-Dichlor-6,8-dimethyl-chinolin*.

Synthesen von Heterocyclen, 25. Mitt.:

Über Pyrono-cumarine

Von

E. Ziegler und **J. Schaar**

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie der Universität Graz

(Eingegangen am 21. Oktober 1959)

Es wird über die Darstellung von Pyrono-derivaten des 7-Hydroxy- bzw. 4-Methyl-7-hydroxy-cumarins, Dihydroxy-diphenylessigsäurelactons und Resorcin-thiocarbonates berichtet.

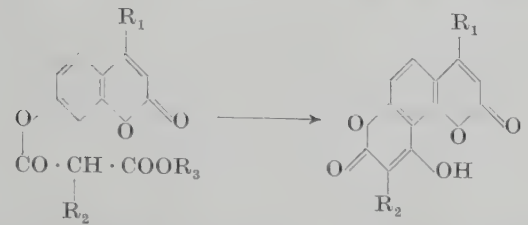
In einer Reihe von Mitteilungen haben *E. Ziegler* und Mitarbeiter[1] über die Cyclisierung von Phenolestern der Malonsäure durch thermischen Einfluß bzw. unter Mitwirkung von $AlCl_3$ berichtet. Auch enolisierbare Verbindungen[2] können analogen Reaktionen unterworfen werden, wobei sich der Benzylmalonsäure-bis-(2,4-dichlorphenol)-ester (Bzm.-Ester) als Reagens besonders bewährt hat. Im Falle des 4-Hydroxy-cumarins führt diese Reaktion in das Gebiet des 4′-Hydroxy-(1,2-pyrono-[*5′,6′*: *3,4*]-cumarins)[1].

Während 4-Hydroxy-cumarin ein Enol ist, besitzen die nun zu besprechenden Verbindungen phenolische Struktur. Deshalb läßt sich 7-Hydroxy-cumarin mit Malonsäure und $POCl_3$ zum Malonsäure-bis-(7-hydroxy-cumarin)-ester I umsetzen, dieser aber dann nicht mit $AlCl_3$ (300°) cyclisieren. Die Ursache dafür liegt vermutlich in der zu hohen Temperatur. Ein Ringschluß gelingt jedoch am entsprechenden n-Butylmalonsäure-ester II durch reine Thermolyse bei 275°. Dabei entsteht in 66proz. Ausbeute das 3′-n-Butyl-4′-hydroxy-(1,2-pyrono-[*5′,6′*: *3,4*]-cu-

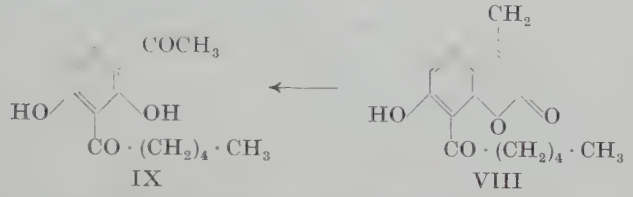
---

[1] Literaturzusammenstellung siehe *E. Ziegler*, Österr. Chemiker-Ztg. **59**, 115 (1958).

[2] *E. Ziegler, H. Junek, E. Nölken* und *G. Wildtgrube*, Mh. Chem. **87**, 439 (1956); **89**, 323 und 678 (1958); **90**, 68 (1959).



I: $R_1 = R_2 = H$, R_3 = Cumarinyl-(7)
II: $R_1 = H$, $R_2 = n\text{-}C_4H_9$, R_3 = Cumarinyl-(7)
III: $R_1 = CH_3$, $R_2 = H$, R_3 = 4-Methyl-cumarinyl-(7)
IV: $R_1 = CH_3$, $R_2 = n\text{-}C_4H_9$, R_3 = 4-Methyl-cumarinyl-(7)
V: $R_1 = H$, $R_2 = n\text{-}C_4H_9$
VI: $R_1 = CH_3$, $R_2 = n\text{-}C_4H_9$
VII: $R_1 = CH_3$, $R_2 = CH_2 \cdot C_6H_5$



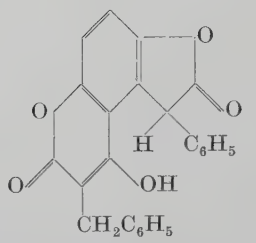
IX VIII

marin) V. Im Prinzip wäre auch ein Ringschluß unter Entstehung einer lin. gebauten Verbindung möglich. Abbauversuche haben bisher zu keiner Klärung dieser Frage geführt. Eine am Resorcin[3] gemachte Beobachtung zeigt jedoch, daß ein Ringschluß in Nachbarschaft zum nächstliegenden Sauerstoff bevorzugt erfolgt.

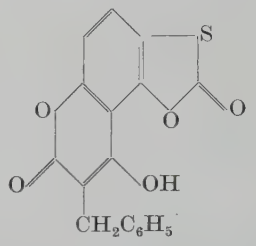
Analog verhält sich das 4-Methyl-7-hydroxy-cumarin. Sein Malonsäure-ester III läßt sich in Gegenwart von $AlCl_3$ nicht cyclisieren, während der entsprechende n-Butylmalonsäure-ester IV für sich beim Erhitzen auf 275° zu VI reagiert. Beim Abbau von VI mit 20proz. KOH entsteht ein Gemisch von Ketonen mit den voraussichtlichen Strukturen VIII und IX. In einer Schmelze von KOH-PbO_2 erfolgt Zerfall zur 2,4-Dihydroxy-benzoesäure. Ein direkter Weg zu VII führt durch Umsatz des 4-Methyl-7-hydroxy-cumarins mit Bzm.-Ester bei 280°. Keinen Erfolg zeitigte dagegen ein Cyclisierungsversuch mit n-Butylmalonsäure-bis-(4-methyl-6-hydroxy-cumarin)-ester.

Auch andere Verbindungen mit Phenolstruktur sind einer Umsetzung mit Bzm.-Ester zugänglich. So reagieren relativ leicht Dihydroxy-diphenyl-essigsäurelacton[4] bzw. Resorcin-thiocarbonat[5] zu den Pyrono-Derivaten X und XI (46% bzw. 60% d. Th.). Daneben kann es aber auch zur Bildung eines Esters kommen, wie die Entstehung des Benzylmalonsäure-bis-(resorcin-thiocarbonat)-esters zeigt.

[3] *E. Ziegler, H. Junek* und *E. Nölken*, Mh. Chem. **90**, 206 (1959).
[4] *A. Bistrzyki* und *J. Flatau*, Ber. dtsch. chem. Ges. **30**, 130 (1897).
[5] Kalle & Co. A. G., F. P. 852 020; Chem. Zbl. **1940**, II, 1360.



X



XI

Die meisten der erwähnten Kondensationsprodukte sind in organischen Mitteln sehr schwer löslich, daher sind sie in Form ihrer Acetate charakterisiert worden.

Cyclisierungsversuche mit Acetondicarbon-säure-bis-(phenol)-ester, Crotonsäure-2,4-dichlorphenol-ester und Phthaloylessigsäure-phenol- bzw. -2,4-dichlorphenol-ester verliefen negativ.

Die vorliegende Arbeit wurde mit Unterstützung der I. R. Geigy AG., Basel, durchgeführt, für die wir danken.

Experimenteller Teil

1. Malonsäure-bis-(7-hydroxy-cumarin)-ester I

Eine Mischung von 2,3 g 7-Hydroxy-cumarin, 1 g Malonsäure, 1,6 g $POCl_3$ und 5 ccm Tetrachloräthan wird 15 Min. lang auf 120° erhitzt. Nach dem Erkalten fällt man das Rohprodukt durch Zugabe von Alkohol und kristallisiert aus Alkohol bzw. Dioxan-H_2O. Silbrig schimmernde Plättchen vom Schmp. 202° (u. Zers.). Ausb. 60% d. Th.

$C_{21}H_{12}O_8$. Ber. C 64,28, H 3,06. Gef. C 64,25, H 3,31.

2. n-Butylmalonsäure-bis-(7-hydroxy-cumarin)-ester II

1 g n-Butyl-malonsäure, 1,7 g 7-Hydroxy-cumarin und 1 g $POCl_3$ werden durch 15 Min. auf 120° gehalten. Nach Zersetzen mit H_2O und Schütteln mit verd. Lauge wird der Ester aus Alkohol kristallisiert. Ausb. 62% d. Th., Schmp. 128°.

$C_{25}H_{20}O_8$. Ber. C 66,96, H 4,46. Gef. C 67,08, H 4,26.

3. 3′-n-Butyl-4′-hydroxy-(1,2-pyrono-[*5′,6′:8,7*]-cumarin) V

1 g des Esters II wird 10 Min. auf 275° erhitzt und nach dem Erkalten das glasige Produkt mit 10proz. NaOH behandelt. Nach anfänglichem Lösen fällt das Na-Salz von V kristallin aus. Dieses wird mit verd. HCl zersetzt und das Rohprodukt durch Behandeln mit heißem Alkohol von den Nebenprodukten befreit. Ausb. 66% d. Th., Schmp. 242°. Eine Reinigung gelingt nur aus Tetrachloräthan, wobei aber teilweise Zersetzung eintritt.

Zur Charakterisierung läßt sich das *Acetat* heranziehen. Aus Eisessig Prismen vom Schmp. 237°.

$C_{18}H_{16}O_6$. Ber. C 65,85, H 4,88. Gef. C 65,60, H 4,93.

4. Malonsäure-bis-(7-hydroxy-4-methyl-cumarin)-ester III

Aus 7-Hydroxy-4-methyl-cumarin, Malonsäure und $POCl_3$ in Tetrachloräthan entsteht auf die übliche Art der Ester III in 64proz. Ausbeute. Aus Alkohol Kristalle vom Schmp. 190—191° (u. Zers.).

$C_{23}H_{16}O_8$. Ber. C 65,71, H 3,81. Gef. C 65,31, H 3,89.

5. n-Butylmalonsäure-bis-(7-hydroxy-4-methyl-cumarin)-ester IV

Der auf die übliche Art dargestellte Ester IV kristallisiert aus Alkohol nach Zugabe von Tierkohle in Stäbchen vom Schmp. 114°. Ausb. 82,3% d. Th.

$C_{27}H_{24}O_8$. Ber. C 68,07, H 5,05. Gef. C 67,69, H 5,32.

6. 3′-n-Butyl-4′-hydroxy-(1,2-pyrono-[*5′,6′:8,7*]-4-methyl-cumarin) VI

Der Ester IV wird 15 Min. auf 255° erhitzt und das entstandene Pyrono-cumarin VI ebenfalls über sein Na-Salz gereinigt. Ausb. 50% d. Th., Schmp. 281°.

Das *Acetat* kristallisiert aus Eisessig in Stäbchen vom Schmp. 261°.

$C_{19}H_{18}O_6$. Ber. C 66,76, H 5,26. Gef. C 66,87, H 5,24.

7. (7-Hydroxy-4-methyl-cumarinyl)-8-pentylketon VIII und Dihydroxy-resacetophenon)-3-pentylketon IX(?)

Das Pyrono-cumarin VI wird mit etwa der 10fachen Menge 20proz. KOH 1 Stde. zum Sieden erhitzt, dann mit verd. HCl zersetzt und das Reaktionsgemisch mit heißem Alkohol behandelt. Dabei bleibt VIII zurück, während IX in Lösung geht.

Die *Verbindung* VIII kristallisiert aus Alkohol und zeigt einen Schmp. von 237° (u. Zers.).

$C_{16}H_{18}O_3$. Ber. C 70,08, H 6,56. Gef. C 70,54, H 6,46.

Die *Verbindung* IX kristallisiert aus verd. Alkohol in Nadeln vom Schmp. 137°.

$C_{14}H_{18}O_4$. Ber. C 67,20, H 7,20. Gef. C 67,62, H 7,24.

Die gleiche Verbindung fällt in sehr guter Ausbeute an, wenn VI mit fester KOH im Porzellantiegel 10 Min. auf 170° erhitzt wird.

8. 3′-Benzyl-4′-hydroxy-(1,2-pyrono-[*5′,6′:8,7*]-4-methyl-cumarin) VII

4,8 g Bzm.-Ester und 2,1 g 4-Methyl-7-hydroxy-cumarin werden 90 Min. auf 280° erhitzt, das Rohprodukt in heißem Benzol aufgenommen und dann die Lösung einige Stunden stehen gelassen. Nach analoger Behandlung mit Alkohol wird schließlich aus Tetrachloräthan kristallisiert. Plättchen vom Schmp. 271°, Ausb. 40% d. Th.

$C_{20}H_{14}O_5$. Ber. C 71,85, H 4,19. Gef. C 71,55, H 4,20.

9. n-Butylmalonsäure-bis-(4-methyl-6-hydroxy-cumarin)-ester

In diesem Falle wird ebenfalls in Tetrachloräthan kondensiert und die entstandene Lösung von harzartigen Bestandteilen abgetrennt. Nach Ver-

setzen derselben mit Petroläther und kräftigem Schütteln scheidet sich der Ester kristallin ab. Nach Anreiben mit Alkohol und Kristallisieren aus diesem Mittel fallen Nadeln vom Schmp. 156 –157° an. Ausb. 52% d. Th.

$C_{27}H_{24}O_8$. Ber. C 68,07, H 5,05. Gef. C 68,17, H 5,29.

10. 3′-Benzyl-4′-hydroxy-(1,2-pyrono-[*5′,6′:5,4*]-diphenylessigsäurelacton) X

0,6 g Dihydroxy-diphenylessigsäurelacton werden mit 1,2 g Bzm.-Ester 90 Min. auf 250° erhitzt. Beim Versetzen des Rohproduktes mit Benzol kristallisiert X aus. Aus Xylol Plättchen vom Schmp. 238° (u. Zers.). Ausb. 46% d. Th.

$C_{24}H_{16}O_5$. Ber. C 71,85, H 4,19. Gef. C 71,55, H 4,20.

11. 3′-Benzyl-4′-hydroxy-(1,2-pyrono-[*5′,6′:7,6*]-phenyl-thiocarbonat) XI

4,8 g Bzm.-Ester und 2 g Resorcin-thiocarbonat werden durch 90 Min. auf 280° gehalten. Das anfänglich glasige Produkt wird durch Anreiben mit Benzol zur Kristallisation gebracht. Aus Alkohol Plättchen vom Schmp. 236—240° (u. Zers.). Ausb. 60% d. Th.

Das *Acetat* kristallisiert aus 80proz. Essigsäure in Nadeln vom Schmp. 219° (u. Zers.).

$C_{19}H_{12}O_6S$. Ber. C 61,93, H 3,27, S 8,70.
Gef. C 62,11, H 3,22, S 8,57.

Erhitzt man die Komponenten 1 bis 2 Stdn. nur auf 250°, so bildet sich der *Benzylmalonsäure-bis-(resorcin-thiocarbonat)-ester* vom Schmp. 163 -164°. Kristalle aus Benzol.

$C_{24}H_{14}O_8S_2$. Ber. C 58,39, H 2,83, S 12,95.
Gef. C 58,65, H 2,82, S 12,56.

12. Acetondicarbonsäure-diphenolester

3,5 g Acetondicarbonsäure, 5 g Phenol und 5 g $POCl_3$ werden 30 Min. auf 100° erhitzt. Nach Zersetzen des Reaktionsgemisches mit H_2O und Behandeln mit verd. Lauge wird das Rohprodukt getrocknet und aus Alkohol-H_2O (1:1) kristallisiert. Nadeln vom Schmp. 128 -130°. Ausb. 30% d. Th.

$C_{17}H_{14}O_5$. Ber. C 68,46, H 4,70. Gef. C 68,52, H 4,72.

13. Crotonsäure-2,4-dichlorphenol-ester

2,6 g Crotonsäure, 2,8 g 2,4-Dichlorphenol und 2 g $POCl_3$ werden 30 Min. auf 100° erhitzt. Nach der üblichen Aufarbeitung wird vorerst aus Alkohol-H_2O kristallisiert. Aus Methanol Nadeln vom Schmp. 44°. Ausb. 84% d. Th.

$C_{10}H_8Cl_2O_2$. Ber. C 52,17, H 3,47, Cl 30,43.
Gef. C 52,25, H 3,66, Cl 30,56.

Beim Erhitzen dieses Esters mit 4-Methyl-6-hydroxy-cumarin (30 Min. auf 280°) entsteht dessen *Crotonsäure-ester*. Das Rohprodukt wurde mit Alkohol angerieben und dann daraus kristallisiert. Plättchen vom Schmp. 140—141°, Ausb. 55% d. Th.

$C_{14}H_{12}O_4$. Ber. C 68,86, H 4,92. Gef. C 69,04, H 5,04.

14. Phthaloylessigsäure-phenylester

In diesem Falle werden 1,9 g Phthaloylessigsäure, 1,4 g Phenol und 1 g $POCl_3$ in 10 ccm Dioxan 2 Stdn. auf 120° erhitzt. Das mit 5proz. NaOH behandelte Rohprodukt wird dann aus Eisessig kristallisiert. Nadeln vom Schmp. 162°, Ausb. 65% d. Th.

$C_{16}H_{10}O_4$. Ber. C 72,18, H 3,76. Gef. C 72,37, H 3,71.

15. Phthaloylessigsäure-2,4-dichlorphenol-ester

Auch hier wird unter analogen Bedingungen in Dioxan verestert. Aus Eisessig Nadeln vom Schmp. 175°, Ausb. 55% d. Th.

$C_{16}H_8Cl_2O_4$. Ber. C 57,32, H 2,41, Cl 21,17.
Gef. C 57,64, H 2,48, Cl 20,80.

IR-spektroskopische Strukturbestimmung von o-Chinolen

Von

J. Derkosch und **W. Kaltenegger**

Aus dem II. Chemischen Institut der Universität Wien

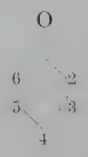
Mit 1 Abbildung

(Eingegangen am 15. September 1959)

Es wird IR-spektroskopisch die Stellung der Methylgruppen in zwei ortho-Chinolen bewiesen und weiters Überlegungen bezüglich der Lage des Umlagerungsgleichgewichtes bei der Verseifung von Chinolazetaten dargelegt.

Im Verlaufe unserer spektrochemischen Untersuchungen über Chinolazetate und verwandte Verbindungen[1] beschäftigten wir uns auch eingehend mit den Spektren der o-Chinole. Über die Schlüsse, die wir aus den UV-Spektren dieser Verbindungen ziehen konnten, haben wir bereits vor einiger Zeit berichtet[1]. Die IR-Spektren der o-Chinole waren aus zwei Gründen von besonderem Interesse. Erstens versprachen sie zahlreiche Informationen über die Struktur dieser Verbindungen und zweitens war bei Kenntnis der charakteristischen Banden eine analytische Anwendung dieser angezeigt, da derzeit keine Methode außer der IR-spektroskopischen bekannt ist, um in Gemischen, speziell mit Chinolazetaten, o-Chinole nachzuweisen.

Im Rahmen dieser Untersuchungen konnten wir nun die Beobachtung machen, daß die bislang als 2,4,6-Trimethyl-o-chinol bzw. als 2,3,5-Trimethyl-o-chinol bezeichneten Verbindungen identisch sind. In völlig analoger Weise erwiesen sich die als 2,6- bzw. 2,3-Dimethylchinol (bezüglich der Bezifferung sei auf das untenstehende Schema verwiesen) bezeichneten Verbindungen (I) als ebenfalls identisch.



[1] *J. Derkosch* und *W. Kaltenegger*, Mh. Chem. **88**, 778 (1957).

Dieser Sachverhalt führte in der weiteren Folge zu einer weitgehenden chemischen Klärung der Struktur und einiger Reaktionen der o-Chinole, worüber vor kurzem berichtet wurde[2]. Unabhängig von diesen chemischen Befunden war bereits der Nachweis der Stellung der Methylgruppen auf spektroskopischem Weg gelungen und damit auch die Entscheidung zwischen den jeweils paarweise zur Diskussion stehenden Strukturen ermöglicht worden.

Für den Nachweis von o-Chinolen, insbesondere in Gemischen — wie sie bei den zahlreichen Darstellungsversuchen anfielen — erwies sich die ν—OH-Bande der intramolekular assoziierten OH-Gruppe als am besten geeignet. Das Vorliegen einer intramolekularen Assoziation ergab sich dabei eindeutig aus Bandenlage und Bandenform und in Übereinstimmung mit den UV-Befunden[1]. Die OH-Bande tritt als scharfe, der Lage nach konzentrationsunabhängige Bande um 3500 cm^{-1} auf. Sie reicht zu einer eindeutigen Differenzierung von o-Chinolen neben Chinolazetaten bzw. dimeren Chinolazetaten aus. Die Doppelbindungsfrequenzen der Chinole und entsprechenden Chinolazetate unterscheiden sich erwartungsgemäß nur wenig voneinander. So zeigen auch die o-Chinole, ebenso wie die Chinolazetate, eine C=O-Frequenz bei 1670 und zwei C=C-Frequenzen bei ca. 1650 bzw. 1575 cm^{-1}. In Summe stellen alle bisher genannten Frequenzen, besonders in Verbindung mit dem UV-Spektrum, einen sicheren Nachweis einer Substanz als o-Chinol dar.

Wie uns bereits aus dem Studium der IR-Spektren der Chinolazetate bekannt war[3], können die γ-Schwingungen der olefinischen H-Atome der Chinolazetate der Frequenzlage nach als charakteristisch für den Substitutionstyp des betreffenden Cyclohexadienons angesehen werden. Dabei konnten als Vergleichssubstanzen für eine Entscheidung zwischen 2,3- bzw. 2,6-Disubstitution bei gesichertem Substitutionstyp 2,3-Dimethyl-o-chinolazetat (II), 2,3-Dimethyl-2-dichlormethyl-cyclohexadien-(3,5)-on-(1) (III), 2,6-Dimethyl-o-chinolazetat (IV), 2-Methyl-6-tert. butyl-o-chinolazetat (V), 2,6-Diäthyl-o-chinolazetat (VI), 6-Methyl-o-chinondiazetat (VII) und 6-tert. Butyl-o-chinondiazetat (VIII) herangezogen werden. Wie aus der Abb. 1 ersichtlich, zeigen die 2,3 Verbindungen im 13 μ-Gebiet mit dem oben erwähnten Dimethylchinol I gute Übereinstimmung, dieses jedoch keine Übereinstimmung mit den 2,6-Verbindungen. Insbesondere tritt die stärkste Bande des Chinols (I) in diesem Gebiet, die mit größter Wahrscheinlichkeit einer γ-Frequenz zukommt (bei 805 cm^{-1}), in ähnlicher Lage und Intensität auch bei den 2,3-Verbindungen, nicht aber bei den 2,6-Verbindungen auf. In analoger Weise ergibt sich aus Abb. 1, daß

[2] *H. Budzikiewicz, G. Schmidt, P. Stockhammer* und *F. Wessely*, Mh. Chem. **90**, 609 (1959).

[3] *J. Derkosch* und *W. Kaltenegger*, Mh. Chem. **90**, 877 (1959).

die γ-Frequenzen des Trimethylchinols (IX) mit jenen des 2,3,5-Trimethyl-o-chinolazetates (X), nicht aber mit denen von 2,4,6-Trimethyl-o-chinolazetat (XI) oder 4,6-Dimethyl-o-chinondiazetat (XII) übereinstimmen.

Besonders für das Trimethylchinol war aber ein weiterer Strukturbeweis wünschenswert, da für diese Verbindung nur wenige Vergleichssubstanzen zur Verfügung standen.

Die C=C-Valenzschwingung um 1575 cm^{-1} erwies sich in ihrer Intensität stark strukturabhängig. Die semiquantitative Bestimmung des Extinktionskoeffizienten dieser Schwingung (aus der Maximalextinktion unter Vernachlässigung der Bandenform und Spaltfunktion[4]) ergab für alle 2,6- substituierten Verbindungen (auch wenn sie in 4-Stellung noch

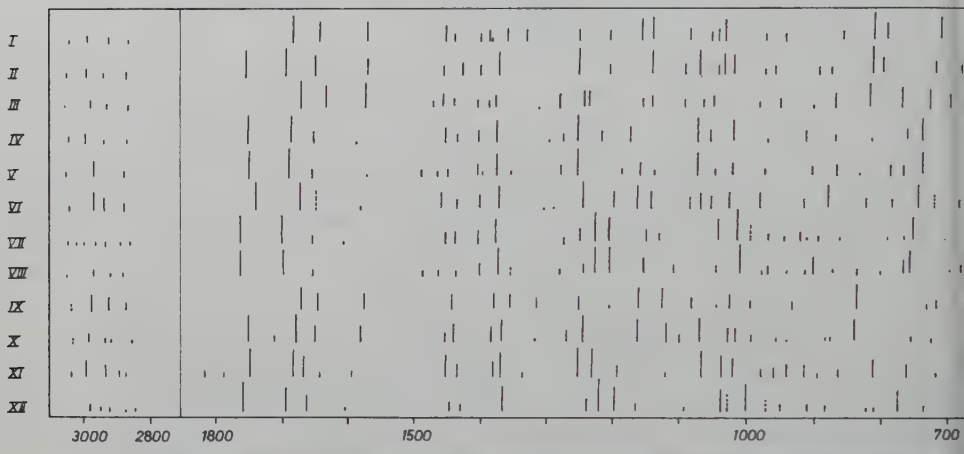


Abb. 1. IR-Spektren von o-Chinolacetaten, o-Chinolen und anderen Derivaten des Cyclohexadienons. Die gebrochenen Linien deuten Inflexionen an.

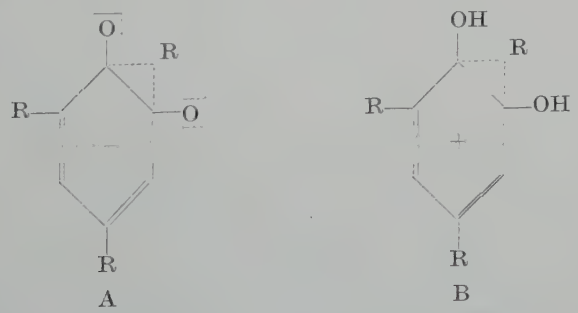
einen Substituenten trugen) Werte um 1 (schwankend zwischen 0,5 und 1,3), für alle 2,3-substituierten Verbindungen (auch wenn sie in 5-Stellung noch einen Substituenten trugen) Werte um 10 (zwischen 5,6 und 14,3). Die beiden Chinole ergeben dabei Extinktionskoeffizienten von 5,6 für das Dimethylchinol und 11,8 für die Trimethylverbindung. Dieses Ergebnis steht in ausgezeichneter Übereinstimmung mit den Befunden aus dem 13 μ-Gebiet, wodurch die Struktur des Dimethylchinols (I) als 2,3-Dimethyl-o-chinol und die des Trimethylchinols IX als 2,3,5-Trimethyl-o-chinol sichergestellt ist.

Mit diesem Befund stand fest, daß bei der alkalischen Verseifung des 2,6-Dimethyl- bzw. 2,4,6-Trimethyl-o-chinolazetats eine Wanderung der Methylgruppen eingetreten war. Es war daher von Interesse, ob bei der

[4] Diese Näherung schien für Vergleichszwecke zulässig, da es sich um Extinktionsbestimmungen chemisch ähnlicher Stoffe bei gleichen Aufnahmebedingungen der Spektren handelt.

Reduktion der Chinole zu den entsprechenden Phenolen wieder eine Rückumlagerung zum ursprünglichen Substitutionstypus eintritt. Die IR-spektroskopische Untersuchung der Reduktionsprodukte von 2,3,5-Trimethyl-o-chinol ergibt, daß das dabei erhaltene Iso-pseudocumenol keine nachweisbaren Mengen an Mesitol enthält, eine Rückumlagerung demnach nicht eintritt. Die daraus zu ziehenden Schlüsse werden weiter unten angeführt. Dabei darf aus der hohen angewandten Konzentration des rohen Reduktionsproduktes eine Nachweisgrenze von ca. 0,1—0,01% Mesitol neben Iso-pseudocumenol angenommen werden, da sich für das Mesitol im Gebiet der γ-Schwingungen ideale Schlüsselbanden gegenüber dem Iso-pseudocumenol finden lassen: Mesitol zeigt in CS_2-Lösung bei 722 und 762 cm^{-1} starke Banden, während Iso-pseudocumenol an diesen Stellen Bandenminima zeigt.

Um weitere Aussagen über die Lage des Gleichgewichtes der oben erwähnten Umlagerungsreaktion bei der alkalischen Verseifung der Chinolazetate machen zu können, haben wir das Rohprodukt der Verseifung im Falle des 2,4,6-Trimethyl-o-chinolazetats untersucht. Es läßt neben 2,3,5-Trimethyl-o-chinol im IR-Spektrum noch erhebliche Mengen an unverändertem Chinolazetat erkennen, d. h. daß die Verseifung relativ langsam abläuft. Daneben waren aber keine noch so schwachen Banden eines anderen Phenols oder Chinols nachzuweisen. Mit diesem Befund ist jedoch noch nicht die Möglichkeit ausgeschlossen, daß intermediär gebildetes 2,4,6-Trimethylchinol sehr rasch unter Ringaufsprengung[5] weiterreagiert. Nachdem aber 2,4,6-Trimethylchinolazetat und 2,3,5-Trimethylchinol bei energischer Alkalieinwirkung Produkte saurer Natur mit identischen IR-Spektren ergaben, darf geschlossen werden, daß das Gleichgewicht der Umlagerung des primär entstandenen Chinol-anions A soweit auf Seite der 2,3,5-Trimethylverbindung liegt, daß auch eine gegenüber dem 2,3,5-Trimethylchinol stark erhöhte Ringaufsprengungsgeschwindigkeit des hypothetischen 2,4,6-Trimethylchinols unter Alkalieinwirkung



[5] *A. Siegel, F. Wessely, P. Stockhammer, F. Antony* und *P. Klezl*, Tetrahedron **4**, 49 (1958).

zu keiner nennenswerten Menge entsprechend konfigurierter Säuren führt. Es liegt also nicht nur das Gleichgewicht des primär bei der Reduktion entstehenden Chinol-kations B, sondern auch das des primären Verseifungsproduktes A weitgehend auf Seite der 2,3,5-Konfiguration. Eine Erklärung für diese Lage des Gleichgewichtes können wir zur Zeit nicht geben.

Dem Vorstand des Institutes, Herrn Prof. Dr. *F. Wessely*, danken wir bestens für das fördernde und große Interesse, das er unserer Arbeit stets entgegenbrachte, den Herren Dr. *A. Siegel*, Dr. *P. Stockhammer*, Dr. *H. Budzikiewicz* und *G. Schmidt* für die Überlassung der Substanzen.

Die IR-Spektren von Derivaten der Cyclohexadienone

Von

J. Derkosch und **W. Kaltenegger**

Aus dem Organisch-chemischen Institut der Universität Wien

Mit 1 Abbildung

(Eingegangen am 7. Oktober 1959)

Aus den IR-Spektren der untersuchten Verbindungen können die Einflüsse benachbarter Substituenten auf die Schwingungen der Carbonylgruppe studiert werden; ebenso werden die Substituenteneinflüsse auf die Schwingungen des quartären Kohlenstoffatoms in Cyclohexadienonen untersucht. Es wird weiter gezeigt, daß auch beim Ringsystem der Cyclohexadienone aus den γ-Frequenzen Rückschlüsse auf den Substitutionstyp am Ring gezogen werden können, wie dies von den aromatischen Ringsystemen her bekannt ist. Schließlich wird die Verschiebung der ω-C = O α, β-ungesättigter Ketone durch eine γ, δ-Doppelbindung untersucht, deren Ausmaß in der bisherigen Literatur allgemein als zu gering angenommen worden ist.

Die beiden Cyclohexadienone, nämlich das Cyclohexadien-(2,4)-on-(1) und das Cyclohexadien-(2,5)-on-(1), sind bekanntlich nur in Form des tautomeren Phenols beständig. Die beiden einfachsten beständigen und bekannten Verbindungen sind die 6,6- bzw. 4,4-Dimethylverbindung. Das IR-Spektrum der 6,6-Dimethylverbindung ist bereits vermessen[1]; aus verschiedenen Gründen ist es im Rahmen der vorliegenden Arbeit nochmals angeführt (Tab. 1). Die 4,4-Dimethylverbindung wurde nach *Yanagita, Tahara* und *Ohki* dargestellt[2] und möglichst weit gereinigt[3]. Völlig reines 4,4-Dimethylcyclohexadien-(2,5)-on-(1) haben wir wegen der Unbeständigkeit der Substanz nicht erhalten können, ihr Spektrum kann daher nicht bis in die letzten Einzelheiten als verläßlich angesehen

[1] *K. Alder, F. H. Flock* und *H. Lessenich*, Chem. Ber. **90**, 1709 (1957).

[2] *M. Yanagita, A. Tahara* und *E. Ohki*, J. Pharm. Soc. Japan **71**, 1060 (1951).

[3] *W. Kaltenegger*, Dissert. Univ. Wien 1959.

werden. Infolge seiner relativ hohen Symmetrie C_{2v} — unter der Voraussetzung, die berechtigt scheint, eines ebenen Baues des Cyclohexadienonringes —, war es als Grundsubstanz der Untersuchungsreihe gut geeignet. Der 6,6-Dimethylverbindung kommt demnach unter den gleichen Annahmen nur mehr C_s-Symmetrie zu. Die Unterschiede der Spektren der beiden Substanzen — die wie hier vorausbemerkt sei, weitgehend ähnlich sind — liefern einerseits ein ausgezeichnetes Beispiel für den Unterschied der ω—C=O α,β;γ,δ-, bzw. α,β;α′,β′-ungesättigter Carbonylverbindungen, andererseits einen wichtigen Hinweis für eventuelle Unterschiede der hier hauptsächlich untersuchten o- und p-Chinolacetate. Wegen der grundsätzlichen Bedeutung der beiden Spektren werden die Banden der Lösungen (Tetrachlorkohlenstoff und Schwefelkohlenstoff) in Tab. 1 gesondert angeführt; es sind auch die Zuordnungen zu Schwingungsart und Rasse, soweit möglich, angeführt.

Tabelle 1. IR-Spektren von:

6,6-Dimethylcyclohexadienon			4,4-Dimethylcyclohexadienon		
Lage	Schwingung	Rasse	Lage	Schwingung	Rasse
3045 m	ν—H—C=		3030 sh	ν—H—C=	A 1 oder B 1
2980 s	ν—C—H		2960 s	ν—C—H	
2935 m	ν—C—H		2930 sh	ν—C—H	
2870 m	ν—C—H		2870 m	ν—C—H	
1670 vs	ω—C=O	A′	1668 vs	ω—C=O	A 1
1636 s	C=C	A′	1635 s	C=C	B 1
1564 s	C=C	A′	1601 w	C=C	A 1
1471 m			1471 s		
1462 sh			1462 sh		
1444 w			1446 w		
1417 m			1402 s	δ—H—C=	B 1
1386 s			1366 w		
1355 w			1311 w	δ—H—C=	B 1
1293 s			1254 m	δ—H—C=?	A 1?
1245 w			1158 w		
1213 m			1110 sh		
1176 s			1104 m	δ—H—C=?	A 1?
1148 w			962 vw		
1128 s			920 w	γ—C—H	B 2
1009 w			859 vs	γ—C—H	B 2
975 s	γ—C—H	A″	845 sh		
945 w			829 w		
906 w			802 w		
836 s	γ—C—H	A″	768 w		
813 m			699 m		
761 vs	γ—C—H	A″			
700 vs	γ—C—H	A″			

Die Intensitätsangaben bedeuten: vs sehr stark, s stark, m mittel, w schwach und vw sehr schwach; sh Schulter.

Aus der Lage der ω—C=O ist dabei zu ersehen, daß kein nennenswerter Unterschied zwischen linear (6,6-Derivat) und gekreuzt (4,4-Derivat) konjugiert besteht, was in guter Übereinstimmung mit Befunden von *Campbell* und *Cromwell*[4] sowie von *Jones* und *Herling*[5] steht. Vergleicht man die ω—C=O dieser beiden Cyclohexadienone mit jener von Cyclohexanon, bzw. Cyclohexen-(2,3)-on-(1) (1713 bzw. 1689)[6], so ersieht man daraus, daß die Verlängerung einer Konjugation durch eine γ,δ—C=C-Bindung, bzw. durch eine α′,β′—C=C-Bindung eine weitere Erniedrigung der Frequenz um praktisch den gleichen Betrag wie die erste Konjugationsstelle hervorruft. Zu ganz ähnlichen Schlüssen kamen wir durch den Vergleich von Aceton, Mesityloxyd und Crotylidenaceton, die wir ebenfalls vermessen hatten[6] (1718, 1693 und 1673 cm^{-1}). Dieser Befund steht in Übereinstimmung mit gleichen Ergebnissen von *Campbell* und *Cromwell*[4], aber in Widerspruch mit der seit der grundlegenden Arbeit von *Blout, Fields* und *Karplus*[7] weitverbreiteten Ansicht, die zweite Konjugationsstelle ungesättigter Carbonylverbindungen liefere gegenüber der ersten nur mehr einen geringfügigen Beitrag[8, 9]; zumindest kann diese Regel nicht als allgemein gültig angesehen werden.

Der Hauptwert der beiden Spektren der Cyclohexadienone lag von vorneherein nicht in einer auch nur teilweisen Zuordnung der Schwingungsbanden, sondern darin, daß sie als Vergleichssubstanzen gegenüber den Chinolacetaten den Einfluß der $OCOCH_3$-Gruppe am quartären C-Atom auf die Carbonylfrequenz bzw. Schwingungen unter Beteiligung des quartären C-Atoms selbst besser erkennen ließen. Diese Effekte konnten weiter unter Einschließung der o-Chinondiacetate, der Chinole und von Dichlormethylen-derivaten der Cyclohexadienone studiert werden. Die IR-Spektren aller untersuchten Verbindungen (ausschließlich als Lösungen gemessen!) sind in der Abb. 1 wiedergegeben, ausgenommen jene, welche bereits in unserer Arbeit über die Struktur der o-Chinole[10] enthalten sind. Im Folgenden sollen die Ergebnisse nach den einzelnen näher untersuchten Schwingungsarten bei allen Chinolacetaten behandelt werden, abschließend jene Ergebnisse, die zusätzlich noch bei den Dichlormethylenverbindungen und den o-Chinondiacetaten erhalten werden konnten.

---

[4] *R. D. Campbell* und *N. H. Cromwell*, J. Amer. Chem. Soc. **79**, 3456 (1957).

[5] *R. N. Jones* und *F. Herling*, J. org. Chem. **19**, 1252 (1954).

[6] *J. Derkosch* und *W. Kaltenegger*, Mh. Chem. **90**, 645 (1959).

[7] *E. R. Blout, M. Fields* und *R. Karplus*, J. Amer. Chem. Soc. **70**, 194 (1948).

[8] *A. Weissberger*, Techn. Org. Chem. Vol. IX, p. 481.

[9] *L. J. Bellamy*, Ultrarot-Spektrum und chem. Konstitut., Steinkopff, Darmstadt 1955.

[10] *J. Derkosch* und *W. Kaltenegger*, Mh. Chem. **90**, 872 (1959).

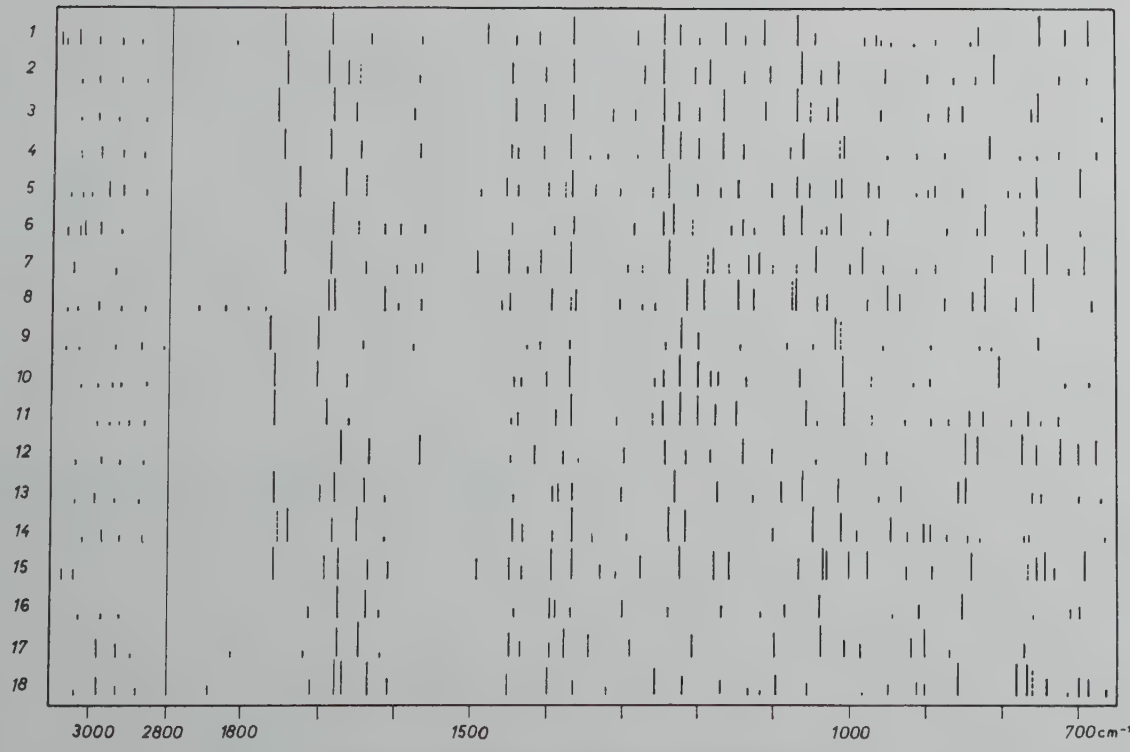


Abb. 1 Infrarot-Spektren von Derivaten der Cyclohexadienone

1	2-Methyl-o-chinolacetat	8	2-Methyl-3,4-benzo-o-chinol	14	2,4,6-Trimethyl-p-chinolacetat
2	2,4-Dimethyl-o-chinolacetat	9	o-Chinondiacetat	15	4-Phenyl-p-chinolacetat
3	2,5-Dimethyl-o-chinolacetat	10	4-Methyl-o-chinondiacetat	16	4-Methyl-p-chinol
4	2,3,4-Trimethyl-o-chinolacetat	11	4,5-Dimethyl-o-chinondiacetat	17	2,4,6-Trimethyl-p-chinol
5	2,6-Diäthyl-x-phenyl-o-chinolacetat	12	2-Methyl-2-dichlormethyl-cyclo-hexadien-(3,5)-on-(1)	18	4-Methyl-4-dichlormethyl-cyclo-hexadien-(2,5)-on-(1)
6	2-Methyl-3,4-benzo-o-chinolacetat				
7	2-Phenyl-o-chinolacetat	13	4-Methyl-p-chinolacetat		

Die Valenzfrequenz der olefinisch gebundenen H-Atome tritt bei den meisten hier untersuchten Verbindungen nur als uncharakteristische Schulter auf. Bei den ν-C—H der Methylgruppen sei hervorgehoben, daß die Intensität der genannten Schwingungen bei der Acetylgruppe sehr gering ist, wie nach *Francis*[11] zu erwarten war. Eine nennenswerte Intensität der ν—C—H-Banden bei den untersuchten Verbindungen deutet daher immer auf eine Substitution durch Alkylgruppen.

Bezüglich der ω—C=O der Acetylgruppe bei Chinolacetaten oder Chinondiacetaten ist zu sagen, daß ihre Lage nur wenig und keineswegs eindeutig von der übrigen Substitution am Cyclohexadienring abhängt, ihre Intensität praktisch als konstant angesehen werden darf und sie im festen Zustand ähnlich wie bei den Phenolacetaten nach längeren Wellen verschoben ist. Sie ist analytisch ausgezeichnet geeignet, um die Chinolacetate in Gemischen zu erkennen.

Bedeutungsvoller scheinen die Einflüsse der Acetatgruppe auf die Carbonylschwingung und umgekehrt zu sein. Aus der Reihe der Steroide ist bekannt, daß bei benachbarten Keto- und Acetatgruppen infolge eines induktiven Effektes beide Carbonylschwingungen zu höheren Frequenzen verschoben werden[12]. Bei den o-Chinolacetaten wird daher die ω—C=O-Schwingung der Acetatgruppe als auch der Carbonylgruppe gegenüber Essigsäureestern bzw. 6,6-Dimethylcyclohexadienon erhöht. Ebenso verständlich erscheint nach dieser Vorstellung eines induktiven Effektes, daß die Carbonylfrequenz der p-Chinolacetate niedriger liegt als die der o-Chinolacetate. Ungeklärt bleibt hingegen, warum die ω—C=O-Schwingung der Acetatgruppe bei den p-Isomeren höher liegt als die der o-Isomeren. Bei den o-Chinolacetaten liegen erwartungsgemäß wieder beide C=O-Banden höherfrequent als bei den o-Chinolacetaten. Die einzelnen Werte der untersuchten Verbindungen können unserer Mitteilung über die Assoziation von Alkohol an Ketone[6] entnommen werden. Es sei aber darauf hingewiesen, daß die einzelnen Erwartungsbereiche nicht so scharf abgetrennt werden können, um aus den ω—C=O-Werten sowohl der Carbonylgruppe als auch der Acetatgruppe sichere Rückschlüsse auf die Zugehörigkeit einer Verbindung zur Reihe der o- oder p-Chinolacetate zu ermöglichen; dazu wird man zweckmäßigerweise immer auf das UV-Spektrum zurückgreifen[13]. Die Intensitäten der beiden C=O-Schwingungen (Keto- und Acetatgruppe) sind meist praktisch gleich.

Die asymmetrische C=C-Schwingung fällt bei allen hier untersuchten Verbindungen in den Bereich 1635—1665 cm^{-1}. Sie hängt in der Lage nicht eindeutig von dem Typus oder der Substitution des Chinolacetats

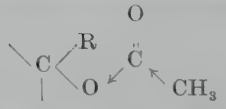
[11] *S. A. Francis*, J. Chem. Physics **19**, 942 (1951).
[12] *L. J. Bellamy* und *R. L. Williams*, J. Chem. Soc. [London] **1957**, 861.
[13] *J. Derkosch* und *W. Kaltenegger*, Mh. Chem. **88**, 778 (1957).

ab, in ihrer Intensität ist sie davon weitgehend unabhängig. Die symmetrische C=C-Schwingung wird bei Chinolacetaten und verwandten Verbindungen im Bereich 1615—1565 cm^{-1} gefunden. Sie ist bei p-Chinolacetaten von geringer Intensität und im oberen Drittel des Bereiches zu finden. Bei o-Chinolacetaten tritt sie mit wechselnder Intensität unterhalb 1600 cm^{-1} auf. Der Unterschied in der Lage dieser Schwingung bei o- bzw. p-Isomeren kann nur mit Vorbehalten als Unterscheidungsmerkmal der beiden Isomeren herangezogen werden, weil sekundäre Einflüsse — z. B. weitere Substituenten — stören können. Wir haben bereits in unserer Mitteilung über die Struktur der o-Chinole[10] darauf hingewiesen, daß bei o-Chinolacetaten und o-Chinolen die Intensität dieser Schwingung entscheidend von einer Substitution in 6-, resp. 3- oder 5-Stellung abhängt. Chinondiacetate fallen etwas aus dieser Regel. Es ist selbstverständlich, daß bei Vorliegen eines zusätzlichen aromatischen Systems, wie dies bei Phenylsubstitution der Fall ist, die symmetrische C=C-Schwingung des Cyclohexadienonringes überdeckt oder zumindest nicht festgelegt werden kann.

Im Bereich von 1500—1250 cm^{-1} weisen alle Chinolacetate eine Reihe von Banden auf, die δ-Schwingungen der Alkylgruppen oder des Ringes repräsentieren. Sie lassen sich im einzelnen sehr schwer zuordnen und sind in Hinblick auf Konstitutionsfragen unbedeutend, weshalb hier eine Besprechung der einzelnen beobachteten Banden dieses Bereiches unterbleiben soll.

Alle Chinolacetate zeigen im Bereich von 1260 bis knapp unter 1000 cm^{-1} 3 Banden; die erste davon, bei 1230—1260 cm^{-1} gelegen, zeigt eine mit der ω—C=O vergleichbare Intensität, die zweite tritt um 1070 cm^{-1} herum als gleichfalls starke Bande auf und schließlich als dritte eine um 1015 cm^{-1} wechselnder Intensität.

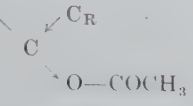
Die 1250-ν′ Bande ist nach *Kohlrausch*[14] und *Francis*[11] einer asymmetrischen Schwingung der Acetatgruppe zuzuordnen. Diese Vorstellung wird gestützt durch die geringe Abhängigkeit der Schwingung vom Substituenten R; wäre das quartäre C-Atom noch an der Schwingung

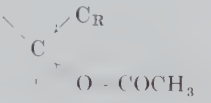


beteiligt, würde eine größere Abhängigkeit dieser Frequenz zu erwarten sein. In Alkohollösung ist die Schwingung nicht verschoben — nach *Francis*[11] tritt in Alkohol eine Unsymmetrie der Bandenform auf — d. h., daß auch der Carbonylsauerstoff der Acetatgruppe an dieser Schwingung nur unwesentlich teilnimmt.

[14] *K. W. F. Kohlrausch*, Ramanspektren. Akad. Verlags-Ges., Leipzig 1943, p. 99.

Die beiden erwähnten Banden mit tieferer Frequenz können einer asymmetrischen und einer symmetrischen Schwingung des quartären C-Atoms zugeordnet werden. Wie üblich, wäre die höherfrequente





Bande der asymmetrischen, die tieferfrequente der symmetrischen Bewegung zuzuschreiben. Für diese Ansicht spricht die starke Abhängigkeit der asymmetrischen Schwingung vom Substituenten C_R. In allen 2-Methyl-chinolacetaten ist dieser Rest gleich, die Schwingung daher recht lagekonstant: bei Phenylsubstitution wird die Bande auf etwa 1050 cm^{-1} verschoben, bei Ersatz von C_R durch die Acetoxylgruppe —O—$COCH_3$ (Chinondiacetate) auf etwa 1010 cm^{-1}. Bedingt durch den erheblich stärker polaren Charakter der C—O-Bindung gegenüber der C—C_R-Bindung wird diese Bande in den Chinondiacetaten zur stärksten Bande im gesamten Spektrum. Diese Abhängigkeit vom Substituenten würde aber auch z. B. eine Entscheidung zwischen einem 2-Methyl-6-phenyl-o-chinolacetat und der isomeren 2-Phenyl-6-methyl-Verbindung erlauben (beide Verbindungen sind noch nicht dargestellt worden): erstere sollte bei ca. 1070 absorbieren, letztere bei ca. 1050 cm^{-1}. Die symmetrische Schwingung ist meist von geringer Intensität, sie ist daher bei Verschiebung durch Substituenten nicht mehr einwandfrei auffindbar. Immerhin zeigen o-Chinondiacetate um 970 cm^{-1} eine Bande mit geringer Intensität oder als Schulter. Die beiden eingangs besprochenen Dimethylcyclohexadienone zeigen zwischen 1100 und 1000 cm^{-1} keine Bande, die einer entsprechenden asymmetrischen $C(CH_3)_2$ Schwingung zuordenbar wäre. Sie ist dort zwischen etwa 1100 und 1200 cm^{-1} zu erwarten. Eine sichere Zuordnung ist aber kaum möglich.

Unterhalb 1000 cm^{-1} sind die γ-Schwingungen der olefinischen H-Atome des Cyclohexadien-ringes zu erwarten. Wie die bisherigen Untersuchungen gezeigt haben, tritt dabei weitgehend gültige Abhängigkeit der Frequenz von der Konstitution auf, wie es in ähnlicher Weise von den aromatischen Verbindungen her bekannt ist (vgl. [9]). Als Umstand von erheblicher Bedeutung ist dabei gegenüber Aromaten die durch das quartäre C-Atom bedingte Unterbrechung der cyclischen Konjugation in Betracht zu ziehen. Demnach sind die H-Atome 3 und 5 eines 2,4,6-Trimethyl-o-chinolacetates und die H-Atome 4 und 6 der entsprechenden 2,3,5-Trimethylverbindung nicht mehr gleich. Infolge des Asymmetrieeinflusses der CO-Gruppe ist die γ-Frequenz der H-Atome im genannten Beispiel nicht mehr gleich. Dadurch wird wohl eine Unterscheidung der

beiden Verbindungen im Gebiet der out-of-plane-Schwingungen ermöglicht, bzw. erleichtert, andererseits aber die Auffindung von Regelmäßigkeiten ähnlich denen bei den Aromaten stark erschwert. Weiter ist zu bemerken, daß eine Stütze der Zuordnung der γ-Frequenzen durch ihre Obertöne, wie dies bei den Aromaten mit Erfolg geschehen kann[15], hier durch die starken und breiten Carbonylbanden unmöglich gemacht wird. In der Tab. 2 sind die als brauchbare Gruppenfrequenzen erkannten γ-Frequenzen der Cyclohexadienonderivate zusammengestellt.

Tabelle 2. γ-Frequenz von Cyclohexadienonen

Substitutionstyp					
2,2	686—701	750—768		810—837	
2,2,3			790	804—814	
2,2,4				802—808	
2,2,5		750 (?)			
2,2,6		736—751			
2,2,3,4				814—825	
2,2,3,5					840
2,2,4,6				770 (?)	
4,4					840—865

Die von uns ebenfalls untersuchten Dichlormethylen-cyclohexadienone und die Chinole waren im Zusammenhang mit dieser Arbeit nur insoferne von Interesse, als sie keine Acetatgruppe enthalten. Diese Verbindungen sollen daher hier nicht näher besprochen werden. Alle hier erwähnten IR-Spektren wurden an Lösungen (CCl_4, CS_2 und fallweise CH_2Cl_2) mit einem Perkin-Elmer-Spektrometer* Modell 21 ermittelt.

Herrn Prof. Dr. *F. Wessely* möchten wir auch an dieser Stelle für die großzügige Förderung unserer Arbeit unseren besten Dank aussprechen.

[15] *D. H. Whiffen*, Spectrochim. Acta **7**, 253 (1955).

* Die Beschaffung dieses Gerätes erfolgte dankenswerterweise aus Mitteln der Rockefeller Foundation.

Eine Synthese von DL-4-Dimethylamino-isoxazolidon-(3) (N,N-Dimethylcycloserin)[1] und Versuche zur Synthese am Ring alkylierter 4-Amino-isoxazolidone

Von

W. Vetter und **H. Bretschneider**

(Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie der Universität Innsbruck)

(Eingegangen am 31. Oktober 1959)

Aus β-Diphenylmethylenaminoxy-α-oxy-propionitril[2], einem Zwischenprodukt der von uns veröffentlichten Cycloserinsynthese[2], wurde in 4stufiger Synthese über β-Aminoxy-α-aminopropionsäuremethylester N,N-Dimethylcycloserin dargestellt. Versuche, nach gleichem Syntheseprinzip an C_4 bzw. C_5 alkylierte bzw. arylierte Cycloserinanaloga zu gewinnen, blieben erfolglos.

Die von uns zur Synthese von D,L-4-Aminoisoxazolidon-(3) (Cycloserin) durchgeführte Reaktionsfolge[2] wurde auf ihre Anwendbarkeit zur Synthese von solchen Cycloserinanalogen untersucht, bei welchen 1. die primäre Aminogruppe des Cycloserins oder 2. dessen Atome C_4 oder C_5 durch aliphatische oder aromatische Kohlenwasserstoffreste substituiert erscheinen.

Zur Cycloserinsynthese wurde Benzophenonoxim-natrium mit Bromacetaldehydacetal kondensiert und nach Freilegung der Aldogruppe das Cyanhydrin (V) und mit NH_3 das entsprechende primäre Aminonitril gewonnen. Durch Umsatz von (V) mit $(CH_3)_2NH$ an Stelle von NH_3 gelang, wie zu beschreiben ist, leicht die Lenkung auf das erste Syntheseziel, das Dimethylcycloserin (I).

Das zweite Ziel, das bei gleichartigem Weg in der ersten Stufe einen

[1] *H. Bretschneider, W. Vetter* und *E. Semenitz*, Kurze Mitt.: „Synthese und antibakterielle Eigenschaften des D,L-N,N-Dimethylcycloserins", Mh. Chem. **89**, 627 (1958).

[2] *H. Bretschneider* und *W. Vetter*, Mh. Chem. **90**, 799 (1959).

Wechsel der evt. wieder maskierten Bromcarbonylverbindung voraussetzte, konnte nicht erreicht werden. Entweder trat mit dem Benzophenonoxim-natrium überhaupt keine Reaktion ein (Ketale des ω-Bromacetons bzw. ω-Brom-p-nitroacetophenons) oder das Salz wirkte (anscheinend aber in verschiedener Reaktionsweise) HBr-abspaltend (Bromisobutyracetal, ω-Bromaceton, ω-Brom-p-nitroacetophenon). Von einer Beschreibung dieser Versuche sei daher Abstand genommen.

D,L-4-Dimethylamino-isoxazolidon-(3) (I)

Das durch die vorhergehende Mitteilung[2] bekannt gewordene β-Diphenylmethylenaminoxy-α-oxy-propionitril (V)[2] wurde als Rohprodukt in methanol. Lösung mit einem geringen Überschuß an Dimethylamin in 57proz. Ausbeute zum Dimethylaminonitril (IV) umgesetzt (Vers. 1). Weder durch Erhöhung des Dimethylaminüberschusses noch durch Verlängerung der Reaktionszeit gelang eine Verbesserung der Ausbeute. Die Verluste waren, wenigstens teilweise, auf die Spaltung von (V) unter Bildung von Benzophenonoxim zurückzuführen.

Auffallend war die sehr schwache Basizität des entstandenen Dimethylaminonitrils (IV), die es nicht gestattete, die Base durch Ausschütteln mit verd. Salzsäure aus einer äther. Lösung herauszuziehen. Es war daher nötig, die Substanz durch Kristallisation von den daneben vorliegenden Neutralstoffen abzutrennen, was jedoch dank der vorzüglichen Kristallisationstendenz der Base leicht möglich war. — Eine Erklärung für die abnorm schwache Basizität fehlt.

Die Überführung des Nitrils (IV) in den Methylester (III) wurde in einer Reihe von Versuchen mit Salzsäure und Schwefelsäure in methanol. Lösung unter verschiedenen Bedingungen untersucht. Dabei wurde stets ein — im Gegensatz zum Ausgangsmaterial (IV) — mit Säure ausschüttelbares, öliges, basisches Produkt erhalten, das jedoch, nach dem sehr unscharfen Schmelzpunkt seines Hydrochlorides zu schließen, ein Gemisch verschiedener Stoffe war. Während durch Umkristallisation des Hydrochlorides kein Reinigungseffekt zu erzielen war, gelang es durch ein Chromatogramm des basischen Rohproduktes, den reinen Ester (III) darzustellen. Die in den besten Versuchen gewonnenen Ausbeuten an basischem Rohprodukt lagen bei etwa 30%. Aus diesem Material ließ sich in etwa 60proz. Ausbeute der reine Ester (III) isolieren. Die aus dem Chromatogramm erhaltenen öligen Nebenprodukte, deren Hydrochloride schlechte Kristallisationseigenschaften zeigten, wurden nicht näher untersucht.

Die sehr schlechte Ausbeute dieser Reaktion liegt in der schweren Verseifbarkeit der Nitrilgruppe begründet, die Reaktionsbedingungen erfordert, welche auch eine weitgehende Verseifung der Oximgruppierung bewirken. Ein Beweis für diese Annahme ist, daß in den Neutralfrak-

tionen der aufgearbeiteten Versuche stets noch unverändertes (IV) und Benzophenon nebeneinander vorlagen (Vers. 2).

Für die Versuche zur Abspaltung von Benzophenon aus dem Ester (III) wurde stets chromatographisch gereinigtes Ausgangsmaterial eingesetzt. Durch kurzes Kochen mit konz. Salzsäure gelang die fast quantitative Hydrolyse der Oximgruppe und nach Verdampfung der salzsauren Lösung wurde in 82proz. Ausbeute ein Dihydrochlorid erhalten (Vers. 3), dessen Struktur als Dihydrochlorid des Aminosäureesters (II) durch die folgende Überführung in N,N-Dimethylcycloserin (I) eindeutig bewiesen wurde.

Die Cyclisierung des Esters (II) zu N,N-Dimethylcycloserin (I)

Aus den Angaben von *L. R. Jones*[3] geht hervor, daß nur die Isoxazolidon-Struktur des Cycloserins für die Farbreaktion mit alkalischer Natriumnitroprussiatlösung wesentlich ist, so daß 1. zu erwarten war, daß sie auch mit dem hier darzustellenden Molekül (I) wenigstens qualitativ durchführbar sein müßte. 2. war zu hoffen, daß die Cyclisierungsreaktion und Reindarstellung des gesuchten (I) geringere Schwierigkeiten als beim Cycloserin bieten würde; es kann nämlich die bei der Gewinnung des Cycloserins so störende Dimerisierungsreaktion unter Diketopiperazinbildung[2] aus strukturellen Gründen nicht eintreten.

Unter diesen Voraussetzungen wurden Vorversuche zur Cyclisierung des Esters (II) nach der bei der Cycloserindarstellung angewandten Methode mit Triton-B[2] angestellt, welche beide obigen Annahmen bestätigten. Durch Versuche zur Fällung des Reaktionsproduktes und durch einen papierchromatographischen Vergleich mit Cycloserin wurde festgestellt, daß die gesuchte Substanz (I) im Unterschied zu Cycloserin verhältnismäßig leicht in organischen Lösungsmitteln, auch solchen, die mit Wasser nicht mischbar sind, löslich ist, so daß die für die Darstellung von Cycloserin günstige Isolierungsmethodik[1, 2], die auf der Schwerlöslichkeit desselben in Alkoholen basierte, hier fehl am Platze war.

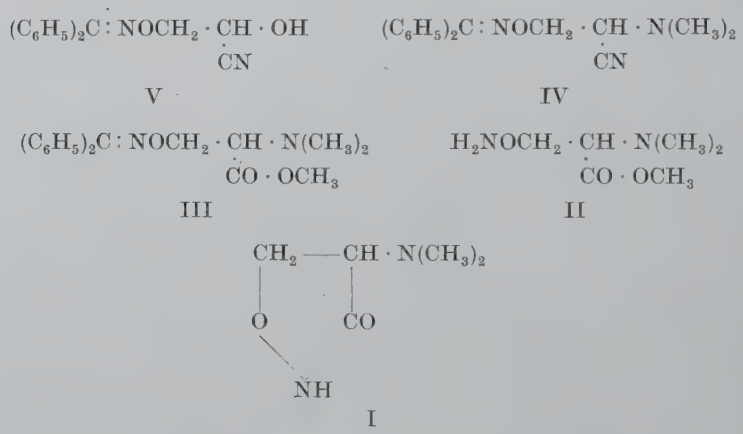
Nach diesen Erkenntnissen wurde die Cyclisierung durch Stehenlassen des Ester-dihydrochlorids (II) · 2 HCl in einem genau gemessenen Überschuß an alkohol. Natronlauge durchgeführt, hierauf mit alkohol. Salzsäure genau neutralisiert, vom ausgefallenen Kochsalz abfiltriert und die Lösung eingedampft. Durch Umlösen des Rückstandes in Chloroform konnte schließlich rohes N,N-Dimethyl-cycloserin (I) in fast quantitativer Ausbeute gewonnen werden (Vers. 4), das nach Kristallisation aus Äther schließlich in Analysenreinheit (Schmp. 112—117°) vorlag.

[3] *L. R. Jones*, Analyt. Chem. **28**, 39 (1956).

Die Verbindung gibt eine von Cycloserin nicht unterscheidbare Farbreaktion nach *Jones*[3], jedoch keine Ninhydrinreaktion wie letzteres. Trotz der guten Löslichkeit in organischen Solventien, die (I) von Cycloserin unterscheidet, ist es wie dieses auch leicht löslich in Wasser.

Wie bereits mitgeteilt[1], erwies sich (I) überraschenderweise als gänzlich inaktiv in antibakterieller Hinsicht. Man kann daher eine für diese Wirksamkeit essentielle Bedeutung der primären Aminogruppe im Cycloserin annehmen.

Formelübersicht



Experimenteller Teil

Vers. 1: *β-Diphenylmethylenaminoxy-α-dimethylaminopropionitril (IV) aus β-Diphenylmethylenaminoxy-α-oxypropionitril (V).* Das aus 21,4 g (0,075 Mol) Diphenyl-methylenaminoxy-acetaldehydacetal hergestellte, rohe (V)[2] wurde in 27 ml einer Lösung von Dimethylamin in absol. Methanol (150 mg/ml, insgesamt 0,090 Mol Base) gelöst und der Kolben in Eiswasser gestellt. Nach 15 Min. begannen sich Kristalle abzuscheiden, und die zunächst gelbe Lösung nahm eine braune Farbe an. Etwa 5 Stdn. später war keine weitere Vermehrung des Niederschlages mehr bemerkbar. Das Reaktionsgemisch blieb noch 12 Stdn. bei Zimmertemp. stehen, bevor das Lösungsmittel im Vak. verdampft und der Rückstand in 50 ml Äther aufgenommen wurde. Die Lösung wurde zur Entfernung stark basischer Stoffe zweimal mit 0,5 n Salzsäure geschüttelt und hierauf mit Wasser bis zur neutralen Reaktion gewaschen. Auf diese Weise wurde der zuerst tiefbraunen Ätherlösung fast die ganze Färbung entzogen, während das gesuchte überraschend schwach basische (IV) in ihr enthalten blieb. Nach der Trocknung und Filtration der Lösung wurde eingedampft und dabei ein gelbes Öl erhalten, das, mit 10 ml Methanol vermischt, durch Kratzen zur Kristallisation gebracht werden konnte. Die leicht bräunliche, etwas schmierige Masse wurde abgesaugt und aus 16 ml Methanol umkristallisiert. 12,6 g farblose Kristalle, Schmp. 76—79°; Ausb.: 57% d. Th., bezogen auf Diphenyl-methylenaminoxy-acetaldehydacetal.

Zur Analyse wurde die Substanz zweimal aus absol. Methanol umkristallisiert. Schmp. 79° (Gleichgewicht).

$C_{18}H_{19}N_3O$ (293,36). Ber. C 73,69, H 6,53, N 14,33.
Gef. C 73,53, H 6,64, N 14,18.

Die Substanz löst sich in den gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln. Aus der äther. Lösung konnte durch Chlorwasserstoff ein Hydrochlorid gefällt werden, aus dem jedoch durch Wasser die Base sofort in Freiheit gesetzt wurde.

Vers. 2: *β-Diphenylmethylenaminoxy-α-dimethylamino-propionsäuremethylester (III).* 6,00 g (20,5 mMol) β-Diphenyl-methylenaminoxy-α-dimethylamino-propionitril wurden in einer Mischung von 10 ml konz. Schwefelsäure und 30 ml absol. Methanol bei einer Badtemp. von etwa 90° 2 Stdn. am Rückfluß erhitzt. Hierauf wurde das Reaktionsgemisch in 150 ml Wasser gegossen und die ausgefallenen nichtbasischen Anteile in Äther aufgenommen (3,12 g). Die klare wäßrige Phase wurde noch einmal mit Äther ausgeschüttelt und dann mit Soda alkalisiert. Das dabei ausgefallene Öl wurde in Äther aufgenommen, die Lösung mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Es blieben 2,33 g Öl, das in wenig absol. Methanol gelöst und mit Äther-Salzsäure bis zur sauren Reaktion versetzt wurde. Auf Zusatz von absol. Äther fielen 2,20 g weisse Kristalle aus, die sehr unscharf zwischen 120 und 150° schmolzen (Ausb. ca. 30%). Da durch Umkristallisieren aus verschiedenen Mitteln keine wesentliche Änderung des Schmelzintervalles zu erreichen war, wurde die Base einer chromatographischen Reinigung unterworfen. Aus einem Teil des erhaltenen Chlorhydrates wurde mit $NaHCO_3$ die Base in Freiheit gesetzt, in Äther gelöst, die Lösung getrocknet und eingedampft. 824 mg einer so gewonnenen öligen Base wurden in 8 ml Petroläther gelöst und an 15 g Aluminiumoxyd einem Säulen-Durchlaufchromatogramm unterworfen, wobei mit Petroläther entwickelt wurde. Als Hauptfraktion wurden 480 mg einer öligen Base erhalten, deren Chlorhydrat einen scharfen Schmelzpunkt von 164 bis 165° u. Zers. aufwies.

Zur Analyse wurde dieses Salz noch einmal aus absol. Methanol mit absol. Äther umgefällt, doch blieb der Schmelzpunkt unverändert.

$C_{19}H_{23}N_2O_3Cl$ (362,85). Ber. C 62,90, H 6,39, N 7,72, Cl 9,77.
Gef. C 63,05, H 6,41, N 7,78, Cl 9,82.

Das Salz ist gut löslich in Alkohol und Chloroform, ebenso in Wasser, worin es im Gegensatz zu (IV). HCl nicht der Hydrolyse unterliegt.

Vers. 3: *β-Aminoxy-α-dimethylamino-propionsäuremethylester (II).* 1,00 g (2,76 mMol) chromatographisch gereinigtes β-Diphenyl-methylenaminoxy-α-dimethylamino-propionsäuremethylester-hydrochlorid (III) · HCl (Schmp. 160—164°) wurden in 6 ml konz. HCl gelöst und 3,5 Min. am Rückfluß erhitzt. Dann wurde abgekühlt, das Gemisch mit 5 ml Wasser verdünnt und zweimal mit je 25 ml Äther ausgeschüttelt. Die Ätherphasen wurden vereinigt, mit 8 ml Wasser gewaschen und dieses Waschwasser der zuerst abgetrennten Wasserphase zugesetzt. Die äther. Lösung hinterließ nach dem Trocknen und Verdampfen 480 mg Benzophenon (Schmp. 40—47°; 96% d. Th.).

Die wäßrige Phase wurde im Eisverdampfer bei 30—40° Badtemp. zur Trockene verdampft, der Rückstand zur vollständigen Entwässerung mit absol. Benzol versetzt und wieder eingedampft. Das zurückbleibende zähflüssige Öl wurde, um evt. bei der Säurebehandlung verseiften Ester zurückzubilden, in 5 ml absol. Methanol gelöst, die Lösung mit HCl gesättigt und

über Nacht bei Zimmertemp. stehen gelassen. Dann wurde das Lösungsmittel verdampft und der Rückstand dreimal mit je 5 ml Chloroform ausgekocht und abdekantiert, um etwa noch vorhandenes Ausgangsmaterial (III) · HCl zu entfernen. Diese Maßnahme hatte am Rückstand einen Gewichtsverlust von 80 mg zur Folge. Nun wurden 4 ml absol. Methanol zugesetzt und durch kurzes Erwärmen eine klare Lösung hergestellt. Bei allmählicher Zugabe von absol. Äther fiel ein weißes Kristallpulver aus, das vermutlich das Dihydrochlorid von (II) war. Es wurde abgesaugt, mit absol. Äther gewaschen und im Vak. getrocknet. 530 mg, Schmp. 120—130° (Zers.); Ausb. 82% d. Th.

Die Kristalle sind in reinem Zustand an Luft beständig. Sie sind in Wasser sehr leicht löslich, die Lösung reagiert sauer und bleibt auf Zusatz von Alkali klar.

Vers. 4: *4-Dimethylamino-isoxazolidon-(3) (I) (N,N-Dimethyl-cycloserin).* 527 mg (2,24 mMol) β-Aminoxy-α-dimethylamino-propionsäuremethylester-dihydrochlorid (II) · 2 HCl wurden in 3 ml absol. Äthanol aufgeschlämmt, mit 12,01 ml 0,470 n absol. alkohol. NaOH (5,64 mMol) versetzt und 15 Stdn. bei Zimmertemp. stehen gelassen. Dann wurde mit 4,67 ml 0,249 n absol. alkohol. HCl (1,16 mMol) neutralisiert und die Lösung mit 10 ml absol. Äther versetzt, um die Hauptmenge des gebildeten NaCl abzuscheiden. Nach der Filtration und Vertreibung des Lösungsmittels im Vak. blieben 318 mg kristalliner Rückstand. Dieser wurde in 10 ml heißem absol. Chloroform gelöst, die Lösung filtriert und wieder der Trockenrückstand hergestellt. 292 mg etwas schmierige Kristalle, Schmp. 95—105°; quantitative Ausbeute.

Zur Analyse wurde die Substanz, nachdem sich kein geeignetes Mittel zur gewöhnlichen Umkristallisation gefunden hatte, im Extraktor für Feststoffe mittels absol. Äther umgelöst. Schmp. 112—117° (Gleichgewicht mit kleinen Prismen).

$C_5H_{10}N_2O_2$ (130,15). Ber. C 46,14, H 7,75, N 21,53.
Gef. C 46,04, H 7,74, N 21,53.

Der Firma Merck Sharp & Dohme (Rahway), insbesondere Herrn Dr. *K. Folkers*, sei für die verschiedentliche Förderung dieser Arbeit auch an dieser Stelle herzlichst gedankt.

Über den Abbau von α-Casein durch Pepsin

Von

E. Gründig und **M. Pantlitschko**

Aus dem Institut für medizinische Chemie der Universität Wien

Mit 3 Abbildungen

(Eingegangen am 28. September 1959)

Bei der peptischen Verdauung von elektrophoretisch einheitlichem α-Casein entsteht ein gegen weitere Pepsineinwirkung resistentes Polypeptid, das in Form seines Bariumsalzes leicht gewonnen werden kann. Die Aminosäureanalyse ergab: $Asp_2Thr_2Ser_4Glu_5Leu_1Ileu_2Gly_1Ala_1Val_1Meth_2Pha_1$. Mit diesem Peptid sind 4 Phosphorsäuren verestert, die in Form ihres Bariumsalzes vorliegen. Das Molekulargewicht dieser Verbindung beträgt 3479. Es wird ein Vergleich mit der Zusammensetzung eines Peptons, das durch tryptische Verdauung von α-Casein gewonnen wurde, gegeben.

In vorangegangenen Mitteilungen[1, 2] haben wir über die Isolierung und Aminosäurezusammensetzung von trypsinresistenten Peptonen aus α- und β-Casein berichtet. Abgesehen von Arbeiten älterer Autoren[3] liegen noch keine Untersuchungen über die Endprodukte der peptischen Verdauung reiner Caseinfraktionen vor. *Damodaran* und *Ramachandran*[4] berichten, daß bei Einwirkung von Pepsin auf unfraktioniertes Casein ein in Säure unlösliches Produkt, das sogenannte Paranuclein, entsteht, aus dem die erwähnten Autoren durch weiteren tryptischen Abbau ein Phosphopepton isolierten.

[1] *M. Pantlitschko* und *E. Gründig*, Mh. Chem. **89**, 274 (1958).

[2] *M. Pantlitschko* und *E. Gründig*, Mh. Chem. **89**, 489 (1958).

[3] *T. B. Robertson* und *H. C. Biddle*, J. Biol. Chem. **9**, 295 (1911); **12**, 233 (1912); *H. Rohonyi*, Biochem. Z. **53**, 179 (1913); *Y. Uwatoko*, Z. physiol. Chem. **139**, 76 (1924); *C. Rimington* und *H. D. Kay*, Biochem. J. **20**, 777 (1926); *H. Holter*, *K. Linderström-Lang* und *J. B. Funder*, Z. physiol. Chem. **206**, 85 (1932).

[4] *M. Damodaran* und *B. V. Ramachandran*, Biochem. J. **35**, 122 (1941).

Um die Frage zu klären, ob auch durch das Einwirken von Pepsin allein auf Caseinfraktionen einheitliche phosphorhältige Polypeptide entstehen, unterwarfen wir reines α-Casein, das mit verd. HCl auf pH = 1.8 gebracht wurde, 6 Tage lang der peptischen Verdauung. Es konnte bei verschiedenen Versuchsansätzen niemals die Bildung eines in Säure unlöslichen Paranucleins festgestellt werden. Wurde jedoch elektrophoretisch einheitliches β-Casein der peptischen Verdauung unterworfen, so konnten etwa 20% der eingesetzten Caseinmenge als säureunlösliches „Paranuclein" isoliert werden. Darüber berichten wir in einer späteren Publikation.

Methodisches

Reines α-Casein wurde nach *Hipp* et al.[5] dargestellt und die Reinheit elektrophoretisch überprüft. Das Pulver suspendierten wir in Wasser und brachten durch Zugabe von verd. HCl das pH auf 1,8. Als Ferment benützten wir handelsübliches Pepsin DAB 6 der Heilmittelwerke Wien. Die Verdauung erfolgte bei 37° durch 6 Tage hindurch unter Toluolschutz, wobei durch Rühren für eine gute Durchmischung gesorgt wurde. Der pH-Wert wurde am 1. Tag mehrmals kontrolliert und Abweichungen korrigiert. Später traten nur mehr geringfügige pH-Änderungen ein. Nach sechstägiger Verdauung stellten wir die Lösung für 24 Stdn. in eine Eiskammer, um eventuell schwer lösliche Peptide abzutrennen. Wie bereits erwähnt, konnten wir jedoch nie die von *Damodaran* und *Ramachandran*[4] erwähnte Bildung eines Paranucleins feststellen. Geringfügige Trübungen wurden abzentrifugiert, die klare Lösung zur Abstumpfung der vorhandenen HCl mit einer gesätt. Lösung von $Ba(OH)_2$ versetzt und mit einem Bariumacetat-Essigsäurepuffer auf pH = 4 eingestellt. Es trat keine Ausfällung ein, erst auf Zusatz des doppelten Volumens 96proz. Alkohol erhielten wir eine massive Fällung der Bariumsalze der Phosphopeptone. Zur Befreiung von mitgefälltem anorganischem Phosphat wurde der Niederschlag nach dem Zentrifugieren in destill. Wasser gelöst, mit $Ba(OH)_2$ auf pH = 7,5 gebracht und das in geringer Menge anfallende Bariumphosphat abzentrifugiert. Die klare Lösung stellten wir durch Zugabe von verd. Essigsäure auf pH = 4,6 ein und schüttelten sie 10 Min. mit Kaolin (1 g auf 10 ccm Lösung). Nach dem Entfernen des Kaolins wurden durch Zugabe von 2 Vol. Alkohol die Bariumsalze der Phosphopeptone wieder gefällt und das erhaltene Produkt im Elektrophoreseapparat nach *Antweiler* (Phosphatpuffer pH = 7,2, $\mu = 0{,}1$) auf Einheitlichkeit geprüft. Aus den zunächst anfallenden zwei Komponenten kann durch wiederholtes Umfällen unter obigen Bedingungen eine elektrophoretisch einheitliche Substanz gewonnen werden.

Dieses Bariumsalz, das frei von anorganischen Verunreinigungen war, haben wir auf folgende Weise untersucht:

1. Prüfung auf Einheitlichkeit einer 1proz. Lösung im elektrischen Feld (Ionenstärke $\mu = 0{,}1$, pH 7,2, Phosphatpuffer 0,02 m, NaCl 0,18 m, Mikroelektrophorese nach *Antweiler*).

2. Analyse des nach Glühen bei 1000° bis zur Gewichtskonstanz erhaltenen Niederschlages ergab nur die Anwesenheit von $Ba_2P_2O_7$.

[5] *N. J. Hipp, M. L. Groves, J. H. Custer* und *T. L. McMeekin*, J. Dairy Sci. **25**, 272 (1952).

3. Stickstoffbestimmungen wurden nach *Kjeldahl* und *Dumas* durchgeführt.

4. Den Gesamtphosphor bestimmten wir nach *Lohmann* und *Jendrassik*[6], während die Prüfung auf freies anorganisches Phosphat nach *Weil-Malherbe*[7] bzw. *Lowry* und *Lopez*[8] durchgeführt wurde.

Für die im folgenden beschriebenen Analysen wurde die Substanz in 6 n-HCl im zugeschmolzenen Röhrchen in Stickstoffatmosphäre bei 110° durch 16 Stdn. hydrolysiert. Das Hydrolysat wurde zur Trockene verdampft und die HCl durch mehrmaliges Aufnehmen in Wasser und Abdampfen entfernt.

5. Der Aminosäurestickstoff wurde nach der Carboxyl-C-Methode nach *van Slyke* und Mitarb.[9] ermittelt.

6. Den Amidstickstoff bestimmten wir vor und nach der Hydrolyse nach *Conway*[10].

7. Der qualitative Nachweis der vorhandenen Aminosäuren wurde nach *Fischer* und *Dörfel*[11] mit gepufferten Verteilungsmedien nach *McFarren*[12] bzw. den Lösungsmittelgemischen nach *Boissonas*[13] durchgeführt.

8. Die Trennung der Aminosäuren erreichten wir an Dowex 50 × 8-Säulen nach der Methode von *Moore* und *Stein*[14]. Die quantitative Bestimmung der eluierten Aminosäuren führten wir wie früher beschrieben durch[1].

Ergebnisse

Das durch Pepsineinwirkung auf α-Casein erhaltene Peptongemisch wurde einer Vorfraktionierung unterzogen, indem wir die Bariumsalze mit Alkohol fällten. Abb. 1 zeigt, daß in dieser Fraktion zwei Peptone mit

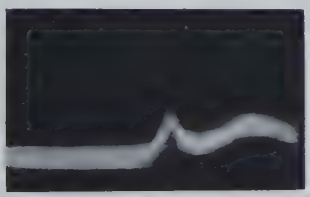


Abb. 1.

Abb. 2.

Abb. 1 und 2. Elektrophoresediagramm der ungereinigten (Abb. 1) bzw. gereinigten (Abb. 2) durch Alkoholfällung erhaltenen Phosphopeptone. (*Antweiler*, pH = 7.2; μ = 0.1, 7 Min.)

verschiedener Wanderungsgeschwindigkeit vorhanden sind. Laut Abb. 2 haben wir durch mehrmaliges Umfällen des Bariumsalzes eine einheitliche Peptidfraktion isoliert, die phosphorhältig war und durch eine große Diffusionsgeschwindigkeit charakterisiert ist.

---

[6] *K. Lohmann* und *L. Jendrassik*, Biochem. Z. **178**, 419 (1926).
[7] *H. Weil-Malherbe* und *R. H. Green*, Biochem. J. **49**, 286 (1952).
[8] *O. H. Lowry* und *J. A. Lopez*, J. Biol. Chem. **162**, 412 (1946).
[9] *D. D. van Slyke*, *R. T. Dillon*, *D. A. MacFadyen* und *P. Hamilton*, J. Biol. Chem. **141**, 726 (1941).
[10] *E. J. Conway* und *E. O'Malley*, Biochem. J. **36**, 655 (1942).
[11] *F. G. Fischer* und *H. Dörfel*, Biochem. Z. **324**, 544 (1953).
[12] *E. F. McFarren* und *J. A. Mills*, Anal. Chem. **24**, 650 (1952).
[13] *R. A. Boissonas*, Helv. Chem. Acta **33**, 1966 (1950).
[14] *S. Moore* und *H. Stein*, J. biol. Chem. **192**, 633 (1951); **211**, 893 (1954).

In Tab. 1 bringen wir die Analysenergebnisse (Mittelwerte aus drei verschiedenen Präparationen). Zum Vergleich haben wir die Analysendaten des Peptons, das durch tryptische Verdauung aus reinem α-Casein erhalten wurde[1], in die Tabelle mit aufgenommen. Die Übereinstimmung

Tabelle 1. Analysenergebnisse der durch Pepsin- bzw. Trypsineinwirkung erhaltenen Phosphopeptone (Bariumsalze)

Pepton aus α-Casein durch	Glührückstand in %	Phosphor in %			Ba aus Glührückst. %	Stickstoff			S	N:P
		anorg.	Gesamt	aus Glührückstand		Gesamt	Amino	Amid		
Pepsineinwirkung	25,64	—	3,56	—	15,25	11,00	9,16	2,12	—	6,94:
Trypsineinwirkung	26,75	—	3,62	3,71	16,40	9,21	8,18	0,99	0,96	5,5:

zwischen dem aus dem Glührückstand berechneten und den tatsächlich gefundenen Phosphorwerten sowie die Abwesenheit von anorganischem Phosphat führt uns zu der Annahme, daß das Bariumsalz des Peptons frei von anorganischer Verunreinigung ist. Mit Hilfe der Papierchromatographie konnten wir elf Aminosäuren nachweisen, die wir mit Hilfe der Säulenchromatographie nach *Moore* und *Stein* quantitativ bestimmten.

Tabelle 2. Auswertung des Austauschchromatogramm von Abb. 3 (Phenylalanin und Asparaginsäure $1{,}98 \cdot 10^{-6}$ Mol = 1)

Aminosäure	10^{-6} Mole Aminosäure bezogen auf Einwaage	Mol Aminosäure pro Mol Pepton
Asparaginsäure	3,95	2,00
Glutaminsäure	9,80	4,95
Serin	7,92	3,99
Threonin	3,58	1,82
Glykokoll	2,05	1,03
Alanin	1,87	0,95
Valin	3,64	1,84
Leucin	2,07	1,04
Isoleucin	3,92	1,98
Phenylalanin	1,98	1,00
Methionin	3,81	1,92
		22,52

In Tab. 2 haben wir die Ergebnisse der quantitativen Auswertung der Abb. 3 zusammengestellt. Als Kriterium der quantitativen Elution diente uns der Vergleich des Stickstoffwertes des Hydrolysates (Carboxyl-C-Methode, *van Slyke*) mit dem aus den eluierten Aminosäuren berechneten. Wir fanden eine gute Übereinstimmung. Die Amidstickstoffbe-

stimmung lieferte vor und nach der Hydrolyse den gleichen Wert von 2,12%. Wir können also annehmen, daß von den im Molekül vorhandenen

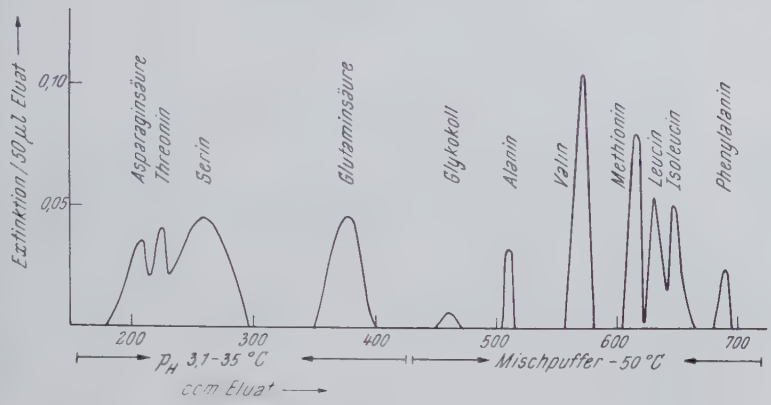


Abb. 3. Extinktion pro 50 µl Eluat

Tabelle 3. Vergleich der berechneten und gefundenen Analysendaten

	Glührückstand	P	Ba	Gesamt-N	Amid-N	Amino-N	N:P
Ber. %	25,00	3,51	15,56	11,25	2,02	9,27	7,00:1
Gef. %	25,64	3,56	15,25	11,00	2,12	9,16	6,94:1

Tabelle 4. Anzahl der in den Phosphopeptonen gefundenen Aminosäuren
A = Trypsinresistentes Pepton, B = Pepsinresistentes Pepton

	A	B
Asparaginsäure	1	2
Glutaminsäure	6	5
Serin	4	4
Threonin	1	2
Glykokoll	1	1
Alanin	2	1
Valin	2	2
Leucin	1	1
Isoleucin	1	2
Methionin	1	2
Phenylalanin	—	1
Acetyl-glucosamin	2	—
Phosphorsäure	4	4
Barium	4	4
Amid-NH_2	—	5

7 Dicarbonsäuren 5 in Amidform vorliegen. Das Molekulargewicht berechnet sich auf Grund der obigen Angaben zu 3479.

Tab. 3 gibt einen Vergleich der experimentell gefundenen mit den unter Zugrundelegung obigen Molgewichtes berechneten Werten. Sie zeigen recht gute Übereinstimmung.

In Tab. 4 haben wir die Zusammensetzung der Bariumsalze der Peptone, die durch tryptischen bzw. peptischen Abbau entstehen, nebeneinandergestellt. Die Molekulargewichte differieren nur geringfügig. Die Anzahl der esterartig verknüpften Phosphorsäuren ist in beiden Molekülen gleich. Das wesentlichste Unterscheidungsmerkmal des durch Pepsineinwirkung auf α-Casein erhaltenen Peptons vom trypsinresistenten Produkt ist das Fehlen des Acetylglucosamins, dagegen konnten wir Phenylalanin nachweisen. Basische Aminosäuren wurden auch in diesem Pepton nicht aufgefunden[15].

[15] *R. F. Petersen, L. W. Naumann* und *T. L. McMeekin*, J. Amer. Chem. Soc. **80**, 95 (1958).

Organische Bezugsionen in der Polarographie. 1. Mitt.

Von

G. Schöber und V. Gutmann

Aus dem Institut für Anorganische und Allgemeine Chemie der Technischen Hochschule Wien

(Eingegangen am 22. Oktober 1959)

Es wird die Heranziehung eines organischen Bezugsions in der Polarographie vorgeschlagen, die Gründe dafür diskutiert und über experimentelle Ergebnisse in Dimethylsulfoxyd berichtet.

Bei der Polarographie in nicht-wäßrigen Lösungen ist die Wahl des Potentialbezugspunktes von erheblicher Bedeutung. Die Nachteile der Messung gegen Bodenquecksilber oder gegen eine nicht-wäßrige Bezugselektrode wurden vor kurzer Zeit an anderer Stelle erörtert[1]. Als einheitlichen Potentialbezugspunkt kann man eine wäßrige Gegenelektrode, z. B. gesättigte Kalomelelektrode verwenden[2–7]. Auch in diesem Fall ist ein direkter Vergleich der numerischen Werte der Halbwellenpotentiale eines Ions in verschiedenen Lösungsmitteln nicht möglich, da in den Potentialwerten die Diffusionspotentiale zwischen wäßriger und nicht-wäßriger Phase enthalten sind.

Potentialwerte, die Diffusionspotentiale enthalten, sind vielfach zeitabhängig; ist nämlich die wäßrige Phase der Gegenelektrode mit der Probelösung mischbar, so wird erst bei völliger Mischung Gleichgewicht eingetreten sein. Durch Trennung der beiden Phasen, z. B. mit einer Membran[3], wird der Mischungsvorgang derart gehemmt, daß nach einigen

[1] *V. Gutmann* und *G. Schöber*, Angew. Chem. **70**, 98 (1958).
[2] *I. M. Kolthoff* und *J. F. Coetzee*, J. Amer. Chem. Soc. **79**, 870 (1957).
[3] *V. Gutmann* und *G. Schöber*, Mh. Chem. **88**, 206 (1957).
[4] *J. Čihalik* und *J. Šimek*, Chem. Listy **51**, 1283 (1957).
[5] *F. Holleck*, Private Mitteilung.
[6] *Th. B. Reddy*, Ph. D. Thesis, University of Minnesota.
[7] *V. Gutmann* und *G. Schöber*, Z. anal. Chem., im Druck.

Minuten, in denen die Ausbildung der Diffusionsschicht erfolgt, ein innerhalb der Meßgenauigkeit konstantes Diffusionspotential erreicht wird[7, 8, 9].

Da Diffusionspotentiale an der Grenzfläche zwischen wäßriger und nicht-wäßriger Phase nicht berechnet werden können, hat *Plesskow*[10] ein sogenanntes „Bezugselement" vorgeschlagen, welches besser als „Bezugsion" bezeichnet werden sollte. Da die Verschiedenheit der Normalpotentiale ein und desselben Ions in verschiedenen Lösungsmitteln außer durch die Diffusionspotentiale nur durch die verschiedene Solvatationsenergie bedingt ist[11], können die Normal-, bzw. Halbwellenpotentiale auf ein „Bezugsion" bezogen werden. Dieses muß in allen Lösungsmitteln eine annähernd gleich geringe Solvatationsenergie, am besten überhaupt keine besitzen. Aus dem Vergleich eines Halbwellenpotentials mit dem des Bezugsions kann dann die freie Solvatationsenthalpie des Ions ohne Kenntnis des Diffusionspotentials ermittelt werden. Die idealen Eigenschaften eines Bezugsions sind folgende:

1. keine chemische Solvatation,

2. keine oder nur äußerst geringe physikalische Solvatation; dies wird durch sehr geringe effektive Oberflächenladung des Ions erreicht, wozu möglichst großer Radius, Einwertigkeit und symmetrischer Bau notwendig sind.

3. Die Polarogramme des Bezugsions müssen in allen Lösungsmitteln genau vermeßbar und der Endanstieg des Leitsalzes von der Welle des Bezugsions möglichst weit entfernt sein.

Die chemische Solvatation, bei der es sich um eine komplexartige Bindung von Solvensmolekeln an das betreffende Metallion handelt, ist auch polarographisch registrierbar. Es wird in einer weiteren Arbeit gezeigt werden, daß es möglich ist, die Anzahl der komplex gebundenen Solvensmolekeln, d. h. die Solvatationszahl eines Ions, auch in reinen wasserfreien Lösungen polarographisch zu bestimmen.

Die physikalische Solvatation wird bei ein und demselben Ion in verschiedenen Solventien je nach dem Ausbildungsgrad der jeweiligen

[8] *V. Gutmann* und *E. Nedbalek*, Mh. Chem. **88**, 320 (1957).

[9] *V. Gutmann* und *E. Nedbalek*, Mh. Chem. **89**, 203 (1958).

[10] *W. A. Plesskow*, Uspechi Chim. **16**, 254 (1947); Chem. Zbl. **1947**, II 1645.

[11] Dies trifft bei reversiblen Elektrodenvorgängen auch auf das Halbwellenpotential zu, exakt allerdings nur auf die auf unendliche Verdünnung extrapolierten Halbwellenpotentiale, da die experimentell ermittelten Werte von der Aktivität des Ions in der Lösung und damit auch indirekt vom Lösungsmittel abhängen. Praktisch ist diese Korrektur allerdings sehr gering, wie von *Vlček*[12, 13] festgestellt wurde.

[12] *A. A. Vlček*, Chem. Listy **48**, 1474 (1954).

[13] *A. A. Vlček*, Chem Listy **48**, 1485 (1954).

Flüssigkeitsstruktur variieren. Ihr Nachweis ist auf indirektem Wege möglich, da die vielfältigen Bestimmungsmethoden einer Solvatationszahl zum Teil auch die physikalische Solvatation miterfassen. Würde man also bei einem Bezugsion in einer großen Anzahl Solventien nach den verschiedensten Methoden einen annähernd konstanten sehr geringen Wert finden, würde dies auch auf sehr geringe physikalische Solvatation hindeuten.

Als „Bezugselemente" schlug *Plesskow*[10] die Ionen des Rubidiums und Cäsiums vor[14], da sie einen großen Ionenradius bei geringer Polarisierbarkeit und außerdem die geringste Solvatationsenergie unter den Atomionen besitzen. Diese Ionen zeigen jedoch in verschiedenen Lösungsmitteln verschiedene Solvatationsenthalpien, welche *Strehlow*[16, 17] nach dem Verfahren von *Latimer*[18] näherungsweise berechnet hat.

Vlček[19] schlug das Kaliumion wegen der besseren Vermeßbarkeit der Polarogramme als „Bezugselement" vor.

Wie *Strehlow*[16, 17] gezeigt hat, trifft bei allen Alkaliionen, also auch beim Kalium, die Voraussetzung, daß die freie Solvatationsenergie in allen Solventien gleich ist, nur angenähert zu. Am besten wird sich mit seinem großen Ionenradius noch Cäsium, in verstärktem Maße Francium eignen. Darüber hinaus sind keine positiven Atomionen[20] als Bezugsionen denkbar.

Wie schon erwähnt, sollen bei einem Bezugsion die Unterschiede der freien Solvatationsenthalpie in verschiedenen Solventien derart gering sein, daß der dadurch bedingte Fehler kleiner als die Meßgenauigkeit der Versuchsanordnung ist. Diese Bedingung wird durch Heranziehung eines geeigneten organischen Ions als Bezugsion in der Polarographie erfüllt.

Die Anwendung z. B. eines quartären Ammoniumions als Bezugsion würde gegenüber den Alkaliionen eine bedeutend bessere Approximation an die idealen Bedingungen bieten.

Bei der polarographischen Erfassung der quartären Ammonium-

[14] Der Solvatationszustand des vorhandenen Anions spielt keine Rolle, da die Anode unpolarisiert ist. Die Halbwellenpotentiale von Kationen sind meist invariant gegenüber der Natur des Anions. In einigen wenigen Fällen, bei denen dies nicht gegeben ist[2, 9, 15], müssen andere Gründe maßgebend sein.

[15] *G. Schöber* und *V. Gutmann*, Mh. Chem. **89**, 401 (1958).

[16] *H. Strehlow*, Z. Elektrochem. **56**, 827 (1952).

[17] *T. Pavlopoulos* und *H. Strehlow*, Z. phys. Chem. [N. F.] **2**, 89 (1954).

[18] *W. M. Latimer*, *K. S. Pitzer* und *C. M. Slansky*, J. Chem. Phys. **7**, 108 (1939).

[19] *A. A. Vlček*, Chem. Listy **48**, 1863 (1954).

[20] Die von *N. A. Ismailow* (J. Phys. Chim. [russ.] **23**, 639, 647 (1949); ref. in Chem. Zbl. **1950** I, 672) vorgeschlagenen Halogenionen dürften infolge ihrer großen Polarisierbarkeit nicht als Bezugsionen herangezogen werden können.

ionen treten mitunter Schwierigkeiten auf, da bei Messungen im stark negativen Potentialbereich gelegentlich Störungen, z. B. Sprühen der Tropfelektrode, auftreten. Selbst in Wasser liegen widersprechende Angaben über die Halbwellenpotentiale von quartären Ammoniumionen vor[21, 22, 23]. Nach neuen Untersuchungen[24] wurden die Angaben von *Rysselberghe*[21] bestätigt, weshalb diese als Vergleichsdaten verwendet werden.

Im folgenden werden einige Überprüfungsmöglichkeiten vorgeschlagen, welche Aufschluß über die Brauchbarkeit eines organischen Bezugsions geben können. Zunächst muß bei zwei in Aussicht genommenen Bezugsionen die Differenz ihrer Normalpotentiale[11] in allen Solventien konstant sein. Diese Bedingung ist notwendig, aber nicht hinreichend, da eine gleichartige Verschiebung der Normalpotentiale von Solvens zu Solvens die Konstanz der Differenzen nicht ändert. *Strehlow*[16] hat in zweiter Näherung derartige Schwankungen beim Rubidium zu etwa 10^{-1} V berechnet; diese Schwankung wird beim sehr ähnlichen Cäsium ebenfalls gegeben sein.

Bei zwei verschieden gebauten quartären Ammoniumionen erscheint eine gleichartige Verschiebung der Halbwellenpotentiale unwahrscheinlich, weswegen die Konstanz der Differenz von Normalpotentialen ein erstes Kriterium für die Brauchbarkeit zweier organischer Ionen als Bezugsionen darstellt.

Eine unabhängige Überprüfungsmethode, wie sie von *Strehlow*[16] in Acetonitril, Methylalkohol und Wasser durchgeführt wurde, besteht in der Messung der Änderung der Protonensolvatation nach *Hammett*[25, 26].

Eine weitere Überprüfung von Bezugsionen ist unter Heranziehung der Diffusionspotentiale möglich. Wenn nämlich ein Bezugsion unter den Bedingungen der wäßrigen Gegenelektrode und unter denen der nichtwäßrigen Probelösung ein verschiedenes Normalpotential[11] besitzt, muß die Differenz der beiden Werte das Diffusionspotential ergeben. Auch bei anderen Bezugsionen müssen dieselben Diffusionspotentiale resultieren. Die durch die äußerst geringen Depolarisatorzusätze bedingten Veränderungen im Diffusionspotential sind dabei nicht meßbar[3, 8, 9, 15]. Der Vergleich der durch Betrachtung von verschiedenen quartären Ammoniumionen erhaltenen Diffusionspotentiale läßt demnach Rückschlüsse auf die Brauchbarkeit eines organischen Bezugsions zu.

[21] *P. van Rysselberghe* und *J. M. McGee*, J. Amer. Chem. Soc. **67**, 1039 (1945).

[22] *I. Zlotowski* und *I. M. Kolthoff*, Ind. Engng. Chem., Anal. Ed. **14**, 473 (1942).

[23] *H. A. Laitinen* und *S. Wawzonek*, J. Amer. Chem. Soc. **64**, 1765, 2365 (1942).

[24] *V. Gutmann*, *G. Schöber* und *K. Utvary*, Mh. Chem. **88**, 887 (1957).

[25] *L. P. Hammett*, Physic. Organ. Chem., MacGraw Hill, New York 1940.

[26] *L. P. Hammett* und *A. J. Deyrup*, J. Amer. Chem. Soc. **54**, 2721 (1932).

Allerdings wäre es wünschenswert, noch mindestens ein unabhängiges Verfahren zur Abschätzung des Diffusionspotentials zu haben, um die mit organischen Bezugsionen erhaltenen Ergebnisse kontrollieren zu können. Dies sollte über das elektrokapillare Maximum möglich sein. Wenn man dieses von einer nicht-wäßrigen Probelösung einmal gegen Bodenquecksilber und einmal gegen eine wäßrige Gegenelektrode mißt, sodann das Nullpotential einer n-Kalomelelektrode mit — 0,56 V einsetzt, ist das Diffusionspotential die einzige unbekannte Größe, die in der zweiten Messung enthalten ist. Die so erhaltenen Werte stellen nur eine erste Näherung dar, da infolge spezifischer Adsorption und des Anteils der Dipolorientierung die innere Potentialdifferenz auch im Maximum der Elektrokapillarkurve, also bei verschwindender Oberflächenladung, nicht exakt Null ist. In manchen Fällen kann man jedoch Aufschlüsse über die Größenordnung der Diffusionspotentiale bekommen.

Als weitere Möglichkeit des Vergleiches der Normalpotentiale in verschiedenen Solventien ist die graphische Extrapolationsmethode nach *Vlček*[27] gegeben, welche allerdings experimentell schwieriger durchführbar ist. Tetraalkylsubstituierte Ammoniumsalze wurden in Dimethylsulfoxyd[7] als Bezugsionen untersucht und die erhaltenen Werte der Diffusionspotentiale mit den mittels Rubidium, Cäsium und Kalium erzielten verglichen (Tab. 1). Dabei zeigte sich, daß bei Tetrapropylammoniumion sowie Tetraäthylammoniumion als Bezugsionen untereinander gut übereinstimmende und von den mit Hilfe von Rubidium, Cäsium und Kalium erhaltenen Werten abweichende Resultate für das Diffusionspotential erhalten werden. Mit ersteren übereinstimmende Resultate wurden in Dimethylsulfoxyd auch mit dem Cetylpyridiniumion erhalten, obwohl dieses nicht symmetrisch gebaut ist. Cetylpyridiniumbromid gibt in Dimethylsulfoxyd

Tabelle 1. Diffusionspotentiale an der Grenzfläche zwischen einer Lösung von 0,1 m Tetrabutylammoniumjodid in Dimethylsulfoxyd und der gesättigten, wässrigen Kalomelelektrode bei 21° C. (Mittelwerte aus mindestens 12 Messungen; der mittlere Fehler des Mittelwertes, der nach Gauss berechnet wurde, beträgt 3 mV).

Methode	Diffusionspotential (mV)
Bezugsion Rb^+	22
Bezugsion Cs^+	35
Bezugsion K^+	48
Bezugsion $[(C_2H_5)_4N]^+$	121
Bezugsion $[(C_3H_7)_4N]^+$	120
Bezugsion $[(C_{16}H_{33})\,(C_5H_5N)]^+$	124
Elektrokapillarkurve	148

[27] *A. A. Vlček*, Chem. Listy **45**, 297 (1951).

in 0,1 m Lösung von Tetrabutylammoniumjodid ein glattes Polarogramm ohne Maximum, allerdings nur bei Depolarisatorkonzentrationen unterhalb 5 mM/l. Das Halbwellenpotential des Cetylpyridiniumions liegt bei — 1,20 V gegen die wäßrige, gesättigte Kalomelelektrode, so daß die notwendigen Vergleichsmessungen in einem experimentell leicht erfaßbaren Potentialbereich durchzuführen sind.

In Dimethylsulfoxyd unterscheiden sich demnach die Ergebnisse beträchtlich, je nachdem, ob man anorganische oder organische Bezugsionen verwendet. Bis zur Auffindung eines universell verwendbaren Bezugsions muß für jedes Solvens ein dazu geeignetes organisches Ion gesucht werden, was im Hinblick auf die großen Variationsmöglichkeiten keine Schwierigkeiten mit sich bringen dürfte.

Da in der Literatur nahezu keine Angaben über Halbwellenpotentiale quartärer Ammoniumionen in nicht-wäßrigen Solventien vorliegen, muß zur Auffindung eines universell verwendbaren Bezugsions weiteres experimentelles Material abgewartet werden. Jedenfalls sprechen keine prinzipiellen Gründe gegen die Verwendung von quartären Ammoniumionen als Bezugsion, welche vielmehr wahrscheinlich die beste Approximation für einen Vergleich der Spannungsreihen in verschiedenen Solventien liefern werden. Die Polarographie ist dazu die einzige Möglichkeit. Die Untersuchungen werden in verschiedenen Lösungsmitteln fortgesetzt.

Experimenteller Teil

Dimethylsulfoxyd wurde durch mehrmalige fraktionierte Destillation gereinigt[7], was sich als hinreichend für die polarographischen Untersuchungen erwies. Tetrabutylammoniumjodid wurde durch mehrmalige Extraktion mit absolutem Äthanol und Äthylacetat (1:1) gereinigt und 9 Stdn. bei 56° über Phosphorpentoxyd getrocknet (Schmp. 145° bis 146°). Tetraäthylammoniumperchlorat wurde nach *Kolthoff* und *Coetzee*[1] gewonnen. Die übrigen verwendeten tetraalkylsubstituierten Ammoniumsalze sowie die Alkalisalze waren p. a.-Präparate.

Die Messungen erfolgten mit der kürzlich beschriebenen Versuchsanordnung[3]. Als Polarograph wurde ein PO4-Gerät der Firma Radiometer, Kopenhagen verwendet, die Messungen bei konstanter Temperatur ausgeführt.

Herrn Prof. *Mark v. Stackelberg*, Bonn, danken wir herzlich für die Gelegenheit zur Diskussion und Herrn Doz. *H. L. Schläfer* für die Überlassung des Dimethylsulfoxyds.

Kinetik und Mechanismus der Diazotierung, 15. Mitt.:

Kinetik der anorganischen Startreaktion der Diazotierung[1]

Von

H. Schmid und **A. Woppmann**

Aus dem Institut für Physikalische Chemie der Technischen Hochschule in Wien

(Eingegangen am 23. Oktober 1959)

Es werden die Geschwindigkeitskoeffizienten der Primärreaktion der Diazotierung, nämlich der Bildung des Nitrosoacidiumions aus salpetriger Säure und Hydroxoniumion:

$$HNO_2 + H_3O^+ \rightarrow H_2O \cdot NO^+ + H_2O$$

bei verschiedenen Temperaturen bestimmt. Die thermodynamischen Aktivierungsgrößen dieser Urreaktion werden daraus errechnet.

Die Resultate werden aus der Kinetik der Diazotierung des Anilins in Nitritpufferlösungen und in schwach sauren ungepufferten Lösungen geschöpft, bei welchen nur die beiden anorganischen Urreaktionen

$$HNO_2 + H_3O^+ \rightleftharpoons H_2O \cdot NO^+ + H_2O$$

$$H_2O \cdot NO^+ + NO_2^- \rightarrow N_2O_3 + H_2O$$

kinetisch in Erscheinung treten.

Alle unsere kinetischen Ergebnisse der Diazotierung[2] lassen sich durch folgenden Reaktionsmechanismus darstellen:

---

[1] Originalvortrag von *Hermann Schmid* beim XVII. Internat. Kongr. Reine u. Angew. Chem. (München, 2. Sept. 1959).

[2] I. *H. Schmid* und *G. Muhr*, Ber. dtsch. chem. Ges. **70**, 421 (1937); II. *H. Schmid*, Z. Elektrochem. **43**, 626 (1937); III. *H. Schmid*, Atti X. Congr. int. Chim. Roma **2**, 484 (1938); IV. *H. Schmid* und *A. Woppmann*, Mh. Chem. **83**, 346 (1952); V. und VI. *H. Schmid* und *R. Pfeifer*, Mh. Chem. **84**, 829, 842 (1953); VII. *H. Schmid*, Mh. Chem. **85**, 424 (1954); Zusammenfassender Bericht: *H. Schmid*, Chemiker-Ztg. **78**, 565, 683 (1954);

$$RNH_3^+ + H_2O \rightleftharpoons RNH_2 + H_3O^+$$
$$HNO_2 + H_2O \rightleftharpoons NO_2^- + H_3O^+$$
$$HNO_2 + H_3O^+ \rightleftharpoons H_2O \cdot NO^+ + H_2O$$
$$H_2O \cdot NO^+ + NO_2^- \rightleftharpoons N_2O_3 + H_2O$$
$$H_2O \cdot NO^+ + ClO_4^- \text{ (oder z. B. } Cl^-, Br^-, NO_3^-) \rightleftharpoons NOClO_4, \text{ (NOCl, NOBr, } N_2O_4)$$
$$H_2O \cdot NO^+ + RNH_2 \longrightarrow RNH_2NO^+ + H_2O$$
$$N_2O_3 + RNH_2 \longrightarrow RNH_2NO^+ + NO_2^-$$
$$NOClO_4 \text{ (oder z. B. NOCl, NOBr)} + RNH_2 \longrightarrow RNH_2NO^+ + ClO_4^- (Cl^-, Br^-)$$
$$NOClO_4 \text{ (oder z. B. } N_2O_4) + RNH_3^+ \longrightarrow RNH_2NO^+ + HClO_4 (HNO_3)$$
$$HClO_4 \text{ (oder } HNO_3) + H_2O \rightleftharpoons ClO_4^- (NO_3^-) + H_3O^+$$
$$RNH_2NO^+ + H_2O \longrightarrow RNHNO + H_3O^+$$
$$RNHNO \longrightarrow RN_2OH$$
$$RN_2OH \longrightarrow RN_2^+ + OH^-$$
$$OH^- + H_3O^+ \rightleftharpoons 2\,H_2O$$

Das Ion des Amins steht mit dem nichtionisierten Amin, die salpetrige Säure mit dem Nitrition ständig im laufenden Gleichgewichte. Die eigentliche Startreaktion der Diazotierung ist, der Anschauung von *J. Kenner*[3] und *C. K. Ingold*[4] folgend, der Umsatz der salpetrigen Säure mit Hydroxoniumion zu Nitrosoacidiumion. Das Nitrosoacidiumion ist das hydratisierte Nitrosylion ebenso wie Hydroxoniumion das hydratisierte Wasserstoffion ist. Das freie Nitrosylion tritt kinetisch ebensowenig in Erscheinung[5] wie das freie Wasserstoffion beispielsweise bei den Säurekatalysen. Das Nitrosoacidiumion überträgt das Nitrosylion NO^+ auf Nitrition, auf die übrigen Anionen der Säuren, die zugegen sind, und auf das nichtionisierte Amin. Außer Nitrosoacidiumion wirken Distickstofftrioxyd (Nitrosylnitrit) und die übrigen Nitrosylverbindungen als Nitrosierungsmittel der Amine. Das entstandene Nitrosamin lagert sich in das Diazoniumhydroxyd um.

Unsere Erforschung des Reaktionsmechanismus der Diazotierung zeigt uns den Weg, wie wir die Kinetik der Startreaktion der Diazotierung aus den Messungen der Diazotierungsgeschwindigkeit herausschälen können. Da zum Unterschied von Nitrosylchlorid[2, I, X] und

---

VIII. *H. Schmid*, Mh. Chem. **86**, 668 (1955); IX. *H. Schmid* und *A. F. Sami*, Mh. Chem. **86**, 904 (1955); X. *H. Schmid* und *E. Hallaba*, Mh. Chem. **87**, 560 (1956); XI. *H. Schmid* und *A. Woppmann*, Mh. Chem. **88**, 411 (1957); *H. Schmid*, Mh. Chem. **88**, 161, 344 (1957); XII. *H. Schmid* und *M. G. Fouad*, Mh. Chem. **88**, 631 (1957); *H. Schmid*, Österr. Pat. 191 399, Kl. $12e_2$. (Juni 1957); *H. Schmid*, Chemiker-Ztg. **81**, 603 (1957); XIII. und XIV. *H. Schmid* und *Ch. Essler*, Mh. Chem. **88**, 1110 (1957); **90**, 222 (1959).

[3] *J. Kenner*, J. chem. Soc. [London] **1934**, 838; Chem. & Ind. **60**, 443, 899 (1941).

[4] *C. K. Ingold*, Bull. soc. chim. France, [5] **19**, 667 (1952).

[5] Siehe *E. D. Hughes*, *C. K. Ingold* und *J. H. Ridd*, J. chem. Soc. [London] **1957**, 93.

Nitrosylbromid[2, II, XII] Nitrosylperchlorat[2, IX, XIV] und Nitrosylnitrat (Distickstofftetroxyd)[2, IX] als Nitrosierungsmittel erst bei höheren Konzentrationen der entsprechenden Säuren ins Gewicht fallen, eignen sich Perchlorsäure und Salpetersäure für die Diazotierung zur Ermittlung des Zeitgesetzes der Primärreaktion. Die Bestimmung der Reaktionsgeschwindigkeit erfolgt nach unserer üblichen Methode, nämlich in der Weise, daß der chemische Vorgang in geeigneten Zeitabständen nach Reaktionsbeginn mittels phenolhaltiger Kalilauge gestoppt und der entstandene Azofarbstoff auf photometrischem Wege quantitativ bestimmt wurde.

Wir haben im Jahre 1952 folgende Geschwindigkeitsgleichung für die Diazotierung in schwach salpetersauren Lösungen (bis zu 0,2 Mol Salpetersäure je Liter Lösung) veröffentlicht[2, IV]:

$$\frac{\mathrm{d}\,(C_6H_5N_2^+)}{\mathrm{d}t} = \frac{k_1\,[HNO_2]^2\,[C_6H_5NH_3^+]}{k_2\,[H_3O^+] + [C_6H_5NH_3^+]}$$

Diese Geschwindigkeitsgleichung gilt nach unseren weiteren Untersuchungen auch für schwach perchlorsaure Lösungen.

Wenn $k_2\,[H_3O^+] \gg [C_6H_5\,NH_3^+]$, ist

$$\frac{\mathrm{d}\,(C_6H_5N_2^+)}{\mathrm{d}t} = \frac{k_1\,[HNO_2]^2\,[C_6H_5NH_3^+]}{k_2\,[H_3O^+]}$$

Unter den Versuchsbedingungen, bei denen die bereits im Jahre 1936 veröffentlichte Geschwindigkeitsgleichung von *H. Schmid* und *G. Muhr*[6] zurecht besteht, ist die zeitbestimmende Reaktion der Diazotierung nach der Interpretation unserer Geschwindigkeitsgleichung durch *L. P. Hammett*[7] der Umsatz zwischen Distickstofftrioxyd und dem nichtionisierten Amin, denn

$$[N_2O_3] = K\,[HNO_2]^2$$

$$[C_6H_5NH_2] = K'\,\frac{[C_6H_5NH_3^+]}{[H_3O^+]}$$

$$\frac{\mathrm{d}\,(C_6H_5N_2^+)}{\mathrm{d}t} = \text{prop. } [N_2O_3]\,[C_6H_5NH_2]$$

Wenn $k_2\,[H_3O^+] \ll [C_6H_5NH_3^+]$,

ist

$$\frac{\mathrm{d}\,(C_6H_5N_2^+)}{\mathrm{d}t} = k_1\,[HNO_2]^2$$

---

[6] *H. Schmid*, Z. Elektrochem. **42**, 580 (1936).

[7] *L. P. Hammett*, Physic. Org. Chem., Mc. Graw-Hill, New York-London 1940.

In diesem Falle verbleiben von unserem Reaktionsschema nur die beiden anorganischen Umsätze:

$$HNO_2 + H_3O^+ \overset{K_1}{\rightleftharpoons} H_2O \cdot NO^+ + H_2O$$

$$H_2O \cdot NO^+ + NO_2^- \xrightarrow[\varkappa_2]{} H_2O + N_2O_3$$

Die Bildung des Nitrosoacidiumions steht im vorgelagerten Gleichgewicht zur zeitbestimmenden Reaktion zwischen dem Nitrosoacidiumion und dem Nitrition.

$$[H_2O \cdot NO^+] = K_1 [HNO_2] [H_3O^+]$$

Die Geschwindigkeit der Bildung des Distickstofftrioxyds, beziehungsweise des Diazoniumions ist unter Berücksichtigung des Aktivitätskoeffizienten der beiden einwertigen Ionen $H_2O \cdot NO^+$ und NO_2^- im Sinne der *Brönsted*schen Theorie des kritischen Komplexes

$$\frac{d\,(C_6H_5N_2^+)}{dt} = \varkappa_2 [H_2O \cdot NO^+] [NO_2^-]\, f^2$$

$$= f^2 \varkappa_2 K_1 [HNO_2] [H_3O^+] [NO_2^-]$$

$$= f^2 \varkappa_2 K_1 \frac{K_s}{f^2} [HNO_2]^2$$

für K_s

$$= \frac{f^2 [H_3O^+] [NO_2^-]}{[HNO_2]}$$

daher:

$$\frac{d\,(C_6H_5N_2^+)}{dt} = \varkappa_2 K_1 K_s [HNO_2]^2 = k_1 [HNO_2]^2$$

$$K_1 = \frac{\varkappa_1}{\varkappa_1'}, \text{ für } \varkappa_1 \cdot [HNO_2] [H_3O^+] = \varkappa_1' \cdot [H_2O \cdot NO^+]$$

$$k_1 = \frac{\frac{\varkappa_1}{\varkappa_1'}}{\varkappa_2} \cdot K_s$$

Der Geschwindigkeitskoeffizient k_1 ist ein komplexer; er besteht aus dem wirklichen Geschwindigkeitskoeffizienten $\varkappa_2$, der Gleichgewichtskonstante K_s und der Gleichgewichtskonstante K_1 oder dem Quotienten der Geschwindigkeitskoeffizienten $\frac{\varkappa_1}{\varkappa_1'}$, unserer zur Diskussion stehenden Reaktion.

Bei Steigerung der Nitritkonzentration kann der Umsatz

$$H_2O \cdot NO^+ + NO_2^- \longrightarrow H_2O + N_2O_3$$

so sehr beschleunigt und bei gleichzeitiger Verminderung der Wasser-

stoffionkonzentration der Umsatz zwischen salpetriger Säure und Hydroxoniumion so sehr verzögert werden, daß die Reaktion

$$HNO_2 + H_3O^+ = H_2O \cdot NO^+ + H_2O$$

nicht mehr im vorgelagerten Gleichgewichte zur Reaktion

$$H_2O \cdot NO^+ + NO_2^- = H_2O + N_2O_3$$

steht, sondern daß die Bildung des Nitrosoacidiumions aus salpetriger Säure und Hydroxoniumion als Zeitreaktion in den Vordergrund tritt:

$$HNO_2 + H_3O^+ \underset{\varkappa_1'}{\overset{\varkappa_1}{\rightleftarrows}} H_2O \cdot NO^+ + H_2O$$

$$H_2O \cdot NO^+ + NO_2^- \xrightarrow[\varkappa_2]{} H_2O + N_2O_3$$

Die Geschwindigkeit der Bildung von Distickstofftrioxyd, beziehungsweise des Diazoniumions ist:

$$\frac{d\,(C_6H_5N_2^+)}{d\,t} = \varkappa_2\,[H_2O \cdot NO^+]\,[NO_2^-]\,f^2$$

Die Konzentration des Nitrosoacidiumions errechnet sich aus der Stationaritätsgleichung für dieses Ion

$$\varkappa_1\,[HNO_2]\,[H_3O^+] = \varkappa_1'\,[H_2O \cdot NO^+] + \varkappa_2\,[H_2O \cdot NO^+]\,[NO_2^-]\,f^2$$

$$\frac{d\,(C_6H_5N_2^+)}{d\,t}^{8} = \frac{\varkappa_1 K_s}{\frac{\varkappa_1}{\varkappa_2} + f^2\,[NO_2^-]} \cdot [HNO_2]^2 = T\,[HNO_2]^2$$

wobei

$$T = \frac{\varkappa_1 K_s}{\frac{\varkappa_1'}{\varkappa_2} + f^2\,[NO_2^-]}$$

Der Ausdruck $T = \dfrac{\frac{d\,(C_6H_5N_2^+)}{d\,t}}{[HNO_2]^2}$ kann also durch Bestimmung der Diazotierungsgeschwindigkeit in Nitritpufferlösungen ermittelt werden.

---

[8] Vorliegende Geschwindigkeitsgleichung für die Diazotierung in Nitritpufferlösungen zeigt, daß die Geschwindigkeit bei gleichbleibender Salpetrigsäurekonzentration mit zunehmendem Term $f^2\,[NO_2^-]$ abnimmt. Aus der Tab. 1 ist der gegenläufige Gang der Reaktionsgeschwindigkeit mit der Nitritkonzentration ersichtlich.

In schwach saurer Lösung bei verschwindender Nitritionkonzentration erhielten wir den Geschwindigkeitskoeffizienten

$$k_1 = \frac{\varkappa_1 K_s}{\frac{\varkappa_1'}{\varkappa_2}}$$

Aus den beiden Gleichungen für T und k_1 mit den beiden Unbekannten $\varkappa_1$ und $\frac{\varkappa_1'}{\varkappa_2}$ können wir also entsprechend unserer im Jahre 1957 veröffentlichten Methode[2, XI] den Geschwindigkeitskoeffizienten $\varkappa_1$ der Reaktion

$$HNO_2 + H_3O^+ \longrightarrow H_2O \cdot NO^+ + H_2O$$

berechnen.

Wir bestimmten k_1 für 0° C, 15° C und 25° C.

Die Ermittlung von k_1 erfolgt aus unseren beiden Gleichungen mit den zwei Unbekannten k_1 und k_2:

$$\frac{d\,(C_6H_5N_2^+)}{dt} = \frac{k_1\,[HNO_2]^2\,[C_6H_5NH_3^+]}{k_2\,[H_3O^+] + [C_6H_5NH_3^+]}$$

und bei höherer Konzentration des Hydroxoniumions

$$\frac{d\,(C_6H_5N_2^+)}{dt} = \frac{k_1\,[HNO_2]^2\,[C_6H_5NH_3^+]}{k_2\,[H_3O^+]}$$

Die 2. Gleichung ist einer der Geschwindigkeitsterme der Gesamtgeschwindigkeitsgleichung der Diazotierung, die von *H. Schmid* und *Ch. Essler*[2, XIV] bei 0°, 15° und 25° C ermittelt wurde. (S. Quotient der Geschwindigkeitskoeffizienten $\frac{k_1}{k_2}$ bei den Tab. 2 bis 4.) k_1 kann aus den beiden Gleichungen differentiell berechnet werden, wenn die Konzentration des gebildeten Diazoniumions nur wenige Prozente der Anfangskonzentration des Reaktionspartners beträgt, der in der Minderheit vorhanden ist. Bei höherer Temperatur ist das Ausmaß des gebildeten Diazoniumions so groß, daß die Ermittlung von k_1 nicht mehr differentiell erfolgen kann. Die Integration ist sehr einfach, wenn die Versuchsbedingungen so gewählt sind, daß $k_2\,[H_3O^+] \ll [C_6H_5NH_3^+]$, daß also

$$\frac{d\,(C_6H_5N_2^+)}{dt} = k_1\,[HNO_2]^2.$$

Für die wirkliche Konzentration der salpetrigen Säure $[HNO_2]$ ist einzusetzen:

$$[HNO_2] = (HNO_2) - [NO_2^-]\ ,$$

wobei (HNO_2) die analytische Konzentration der salpetrigen Säure, $[NO_2^-]$ die wirkliche Konzentration des Nitritions bedeutet.

$$[HNO_2] = \frac{(HNO_2)}{\frac{K_s}{f^2\,[H_3O^+]} + 1}$$

Es ist daher

$$-\frac{d\,(a-x)}{d\,t} = \frac{k_1\,(a-x)^2}{\left(\frac{K_s}{f^2\,[H_3O^+]} + 1\right)^2} = q\,(a-x)^2$$

wobei a die analytische Anfangskonzentration der salpetrigen Säure, x die bis zur Zeit t umgesetzte analytische Konzentration der salpetrigen Säure in Molen je Liter Lösung bedeutet.

$$q = \frac{k_1}{\left(\frac{K_s}{f^2\,[H_3O^+]} + 1\right)^2} = \frac{1}{t}\,\frac{x}{a\,(a-x)}$$

Die k_1-Werte sind in den Tab. 2 bis 4 zusammengestellt.
Tab. 5 gibt die T-Werte für 0°, 15° und 25° C, die aus den Geschwindigkeitsmessungen der Diazotierung in Nitritpufferlösungen auf differentiellem Wege berechnet wurden. Aus den T- und k_1-Werten errechnen sich die $\varkappa_1$-Werte. Je höher die Nitritkonzentration ist, umso größer wird der Unterschied zwischen T und k_1, umso größer wäre die Genauigkeit der daraus ermittelten $\varkappa_1$-Werte. Versuche mit sehr hohen Nitritkonzentrationen können aber rechnerisch nicht ausgewertet werden, da die Berechnung der Aktivitätskoeffizienten nach der *Debye-Hückel*-Formel nicht mehr zulässig ist. Die Nitritkonzentration 0,1 Mol je Liter Lösung ist gerade hoch genug, daß der erforderliche Unterschied zwischen T und k_1 gewährleistet ist und daß die Anwendung der *Debye-Hückel*-Gleichung für die Einführung der Aktivitätskoeffizienten in die Geschwindigkeitsgleichung im Sinne *Brönsteds* noch gerechtfertigt erscheint. Die $\varkappa_1$-Werte, die auf die Minute bezogen sind, sind in der Größenordnung 10^4.

Im Hinblick auf die Säure-Basengleichung

$$\text{Base}_1 + \text{Säure}_2 = \text{Säure}_1 + \text{Base}_2,$$

die oft die geschwindigkeitsbestimmende Reaktion der allgemeinen Säure-Basenkatalyse[9] darstellt, nehmen wir an, daß die Reaktion:

$$HNO_2 + H_3O^+ = H_2O \cdot NO^+ + H_2O$$

eine Urreaktion ist[10], also nicht mehr in weitere Teilreaktionen zerlegbar

[9] Siehe z. B. *H. Schmid*, Handb. Katal., herausgeg. von *G. M. Schwab*, Bd. VII., S. 1. Springer-Verlag, Wien 1943.

[10] Vgl. hingegen die Anschauung von *E. D. Hughes*, *C. K. Ingold* und *J. H. Ridd*, J. chem. Soc. [London] **1958**. 91.

ist. Unter dieser Voraussetzung können wir aus der *Eyring*schen Beziehung

$$\varkappa_1 = \frac{RT}{Nh} \cdot e^{\frac{-\Delta G^*}{RT}}{}^{11}$$

die freie Aktivierungsenthalpie ΔG^* des Umsatzes der salpetrigen Säure mit Hydroxoniumion berechnen. Die Temperaturabhängigkeit der freien Aktivierungsenthalpie liefert uns die Aktivierungsentropie

$$\frac{\partial \Delta G^*}{\partial T} = -\Delta S^*$$

und durch die beiden Aktivierungsgrößen ΔG^* und ΔS^* ist die Aktivierungsenthalpie

$$\Delta H^* = \Delta G^* + T \Delta S^*$$

gegeben. Die Tab. 6 gibt eine Zusammenstellung der gefundenen Aktivierungsgrößen.

F. Seel und *R. Schwaebel*[12] haben seinerzeit die Kinetik der Nitrit-Azid-Reaktion

$$NO_2^- + N_3^- + 2\,H^+ \longrightarrow N_2 + N_2O + H_2O$$

in Essigsäure-Acetat-Lösungen studiert. Unter der Voraussetzung, daß bei ihren Versuchsbedingungen die zeitbestimmende Reaktion der Umsatz der salpetrigen Säure mit dem Hydroxoniumion ist, errechnen sie für die Aktivierungsgrößen folgende Werte:

$$\Delta G^* = 13{,}7\ \text{kcal}$$
$$\Delta S^* = 7\ [\text{Cl}]$$
$$\Delta H^* = 15{,}7\ \text{kcal}$$

Den Geschwindigkeitskoeffizienten, der unserem $\varkappa_1$ entspricht, gibt *Seel* in einer späteren Abhandlung[13] für 25° C und die Ionenstärke 0,5 bis 1 zu $1{,}75 \cdot 10^5$ je Min. an. Nachdem *Seel* und seine Mitarbeiter bei ihren weiteren Untersuchungen einen spezifischen Einfluß der Essigsäure-Acetatpufferlösung auf die Geschwindigkeit der Nitrit-Azidreaktion festgestellt haben, ziehen sie die Resultate, die sie für die Reaktion der salpetrigen Säure mit Hydroxoniumion errechnet haben, in Zweifel[14]. Da aber ihre oben angegebenen Größen den unseren ziemlich nahe kommen, ist wohl der Schluß gerechtfertigt, daß bei der Nitrit-Azidreaktion unter den Ver-

[11] Da das *Planck*sche Wirkungsquantum h auf die Sek. bezogen wird, ist in diese Gleichung der 60. Teil der in den Tabellen auf die Min. bezogenen $\varkappa_1$-Werte einzusetzen.

[12] *F. Seel* und *R. Schwaebel*, Z. anorg. allg. Chem. **274**, 169 (1953).

[13] *F. Seel*, Z. Elektrochem. **60**, 744 (1956).

[14] *F. Seel*, *R. Wölfle* und *G. Zwarg*, Z. Naturforsch. **13, b** 136 (1958).

suchsbedingungen, die *Seel* und *Schwaebel* angegeben haben, der Umsatz zwischen salpetriger Säure und Hydroxoniumion als Zeitreaktion vorherrscht.

In Nitritpufferlösungen sind keine schwachen Säuren und keine Anionen schwacher Säuren zugegen, die nicht an der Reaktion der salpetrigen Säure mit Hydroxoniumion beteiligt sind, daher werden unsere kinetischen Ergebnisse durch „reaktionsfremde" Puffer[15] nicht beein-

Tabelle 1.

Reaktionszeit 1 Min. $(C_6H_5NH_2) \cdot 10^3 = 0{,}5$, $(HClO_4) \cdot 10^3 = 1$

$(NaNO_2) \cdot 10^3$	$(C_6H_5N_2^+) \cdot 10^6$		
	0° C	15° C	25° C
50	20,8	98,8	218,8
100	20,2*	94,7	208,9
200	17,0	91,2	199,5
400	14,8	76,5	170,6
800	12,9	67,8	150,0

* S. Tab. 5.

Tabelle 2. 0° C, Reaktionszeit 1 Min.

$(C_6H_5NH_2) \cdot 10^3$	$(HClO_4) \cdot 10^3$	$(NaNO_2) \cdot 10^3$	$[C_6H_5NH_2] \cdot 10^6$	$[C_6H_5NH_3^+] \cdot 10^6$	$[HNO_2] \cdot 10^6$	$[NO_2^-] \cdot 10^6$	$[H_3O^+] \cdot 10^6$	$(C_6H_5N_2^+) \cdot 10^6$	$\frac{(C_6H_5N_2^+)}{(NaNO_2)} \cdot 10^3$	k_1
1	2	1	1,76	98,24	54,8	45,2	47,0	12,4	1,2	43,2
5	6	1	8,04	491,96	55,7	44,3	52,3	13,5	1,3	44
								14,3	1,4	46,5
5	7	1	3,4	496,6	75,2	24,8	128,2	26,7	2,7	48,6
								27,0	2,7	49,2
5	8	3	4,4	495,6	207,9	92,1	96,5	188,3	6,3	46,7*
								190,2	6,4	47,1*
										46,5 Mittel

$\frac{k_1}{k_2} = 450$ $\quad K_S = \frac{f^2 [H_3O^+] [NO_2^-]}{[HNO_2]} = 3{,}5 \cdot 10^{-4}$ $\quad \log f = -0{,}344 \cdot \sqrt{\text{ion. Konz.}}$

$K' = \frac{[C_6H_5NH_2] [H_3O^+]}{[C_6H_5NH_3^+]} = 8{,}62 \cdot 10^{-6}$

* Integriert

trächtigt. Unsere bereits im Jahre 1952 mitgeteilte Methode, ausschließlich mit Nitritpufferlösungen zu arbeiten, erlaubt also eine einwandfreie Herausschälung der Kinetik der Reaktion zwischen salpetriger Säure und Hydroxoniumion aus den Geschwindigkeitsmessungen der Diazotierung.

[15] Siehe die von *E. D. Hughes, C. K. Ingold* und *J. H. Ridd* kritisierten Arbeiten verschiedener Verfasser. J. chem. Soc. [London] **1958**, 88.

Tabelle 3. 15° C, Reaktionszeit 1 Min.

$(C_6H_5NH_2)\cdot 10^3$	$(HClO_4)\cdot 10^3$	$(NaNO_2)\cdot 10^3$	$[C_6H_5NH_2]\cdot 10^5$	$[C_6H_5NH_3^+]\cdot 10^5$	$[HNO_2]\cdot 10^5$	$[NO_2^-]\cdot 10^5$	$[H_3O^+]\cdot 10^5$	$(C_6H_5N_2^+)\cdot 10^6$	$\frac{(C_6H_5N_2^+)}{(NaNO_2)}\cdot 10^3$	k_1
1	2	1	3,05	96,95	51,3	48,7	51,7	53,7	5,4	219
5	6	1	13,56	486,44	53,3	46,7	60,3	61,3	6,1	220
5	7	1	6,13	493,87	71,5	28,5	134,6	98,6	9,9	214,5*
								104,7	10,5	229*
5	8	3	7,66	492,34	199,6	100,7	108,0	660,7	22	213*
										219 Mitt

$\frac{k_1}{k_2} = 1600$ $\quad K_s = \frac{f^2[H_3O^+][NO_2^-]}{[HNO_2]} = 4{,}42\cdot 10^{-4}$; $\log f = -0{,}353\cdot\sqrt{\text{ion. Konz.}}$

$K' = \frac{[C_6H_5NH_2][H_3O^+]}{[C_6H_5NH_3^+]} = 1{,}68\cdot 10^{-5}$

Tabelle 4. 25° C, Reaktionszeit 1 Min.

$(C_6H_5NH_2)\cdot 10^3$	$(HClO_4)\cdot 10^3$	$(NaNO_2)\cdot 10^3$	$[C_6H_5NH_2]\cdot 10^5$	$[C_6H_5NH_3^+]\cdot 10^5$	$[HNO_2]\cdot 10^5$	$[NO_2^-]\cdot 10^5$	$[H_3O^+]\cdot 10^5$	$(C_6H_5N_2^+)\cdot 10^6$	$\frac{(C_6H_5N_2^+)}{(NaNO_2)}\cdot 10^3$	k_1*
1	2	1	4,41	95,59	49,3	50,7	55,1	121	12,1	571
5	6	1	18,43	481,57	52,1	47,9	66,4	134,9	13,5	580
								130,7	13,1	561
5	8	3	10,71	489,29	194,7	105,3	116,0	1231,9	41	562
										569 Mitt

$\frac{k_1}{k_2} = 3400$ $\quad K_s = \frac{f^2[H_3O^+][NO_2^-]}{[HNO_2]} = 5{,}1\cdot 10^{-4}$; $\log f = -0{,}358\sqrt{\text{ion. Konz.}}$

$K' = \frac{[C_6H_5NH_2][H_3O^+]}{[C_6H_5NH_3^+]} = 2{,}54\cdot 10^{-5}$

* Integriert

Tabelle 5

Temp. °C	$(C_6H_5NH_2)\cdot 10^3$	$(HClO_4)\cdot 10^3$	$(NaNO_2)\cdot 10^3$	$[C_6H_5NH_2]\cdot 10^4$	$[HNO_2]\cdot 10^4$	$[H_3O^+]\cdot 10^5$	Zeit Min.	$(C_6H_5N_2^+)\cdot 10^6$	$\frac{(C_6H_5N_2^+)}{(C_6H_5NH_2)}\cdot 10^2$	T	k_1	$x_1\cdot 10^-$
0	1	1	100	6,56	6,52	4,5	1	12,7	1,3	29,9	46,5	1,18
0	0,5	1	100	3,05	8,0	5,5	1	20,2	4,0	31,6	46,5	1,39
15	1	1	100	7,3	7,24	6,5	1	79,4	7,9	151,8	219	5,4
15	0,5	0,5	100	4,15	4,11	4,0	1	26,3	5,3	155,9	219	5,9
25	0,5	0,5	50	4,0	3,94	6,5	0,5	34,1	6,8	441	569	11,3
25	0,5	0,5	100	4,25	4,21	4,5	0,5	37,2	7,5	422	569	15,3

Tabelle 6

°C	15	0	25
x_1 je Min.	$5{,}7 \cdot 10^4$	$1{,}3 \cdot 10^4$	$1{,}3 \cdot 10^5$
ΔG^* cal	$12{,}9 \cdot 10^3$	$13{,}0 \cdot 10^3$	$12{,}86 \cdot 10^3$
ΔH^* cal	$15{,}0 \cdot 10^3$	$15{,}0 \cdot 10^3$	$14{,}65 \cdot 10^3$
ΔS^* [Cl]	7,3	6,0	

Zusammenfassung

1. Es werden die Koeffizienten der von *H. Schmid* und *A. Woppmann* gefundenen Geschwindigkeitsgleichung[1, IV] der Diazotierung des Anilins in perchlorsaurer Lösung bei 0°, 15° und 25° C bestimmt.

2. Ebenso werden die Koeffizienten der für Nitritpufferlösungen geltenden Geschwindigkeitsgleichung der Diazotierung des Anilins von *H. Schmid* und *A. Woppmann*[1 XI] für 0°, 15° und 25° C ermittelt.

3. Aus diesen kinetischen Ergebnissen werden die Geschwindigkeitskoeffizienten der Reaktion

$$HNO_2 + H_3O^+ \rightarrow H_2O \cdot NO^+ + H_2O$$

für die Temperaturen 0°, 15° und 25° C berechnet (Tab. 6).

4. Unter der Voraussetzung, daß die Reaktion der salpetrigen Säure mit Hydroxoniumion eine Urreaktion ist, werden die freie Aktivierungsenthalpie ΔG^*, die Aktivierungsentropie ΔS^* und die Aktivierungsenthalpie ΔH^* dieser Reaktion für das Temperaturintervall zwischen 0° und 25° C berechnet (Tab. 6).

5. Es wird gezeigt, daß bei dem von *F. Seel* und *R. Schwaebel*[12] untersuchten Nitrit-Azid-Umsatze unter den von ihnen gewählten Bedingungen die Reaktion der salpetrigen Säure mit Hydroxoniumion als Zeitreaktion vorherrscht, was im Einklange mit der ursprünglichen Auffassung der zitierten Autoren steht.

Über das Hexahydrophenthiazin, 2. Mitt.

Von

O. Hromatka, J. Augl und W. Grünsteidl

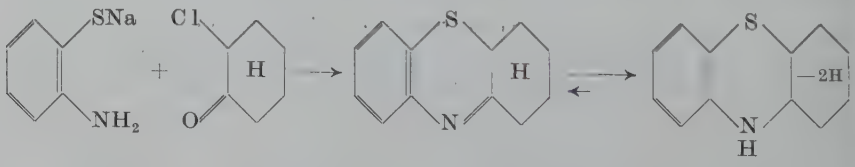
Aus dem I. Chemischen Institut der Universität Wien

Mit 3 Abbildungen

(Eingegangen am 27. Oktober 1959)

Neben der früher beschriebenen Modifikation des Hexahydrophenthiazins vom Schmp. 101° wurde eine zweite Modifikation vom Schmp. 110—112° aufgefunden. Es werden die sterischen Verhältnisse diskutiert. Als zusätzlicher Konstitutionsbeweis wurde die hydrierende Desulfurierung mit *Raney*-Nickel herangezogen, bei der allerdings in Äthanol als Lösungsmittel N-Alkylierungen eintreten. Für die als Nebenprodukt gefundene Verbindung $C_{18}H_{18}N_2S_2$ wurde eine Konstitutionsformel vorgeschlagen.

In einer früheren Mitteilung[1] wurde über die Synthese des Hexahydrophenthiazins vom Schmp. 101° berichtet. Diese Verbindung wurde an Stelle des von *Fujii*[2] beschriebenen öligen Tetrahydrophenthiazins (I) erhalten. Bei der von *Fujii* verwendeten Reaktion, die wir allerdings



I II

nur nach dem Referat in den Chem. Abstr. nacharbeiten konnten, hatte offensichtlich ein mindestens bei Beginn der Reaktion vorliegender

[1] *O. Hromatka, J. Augl, M. Vaculny* und *H. Petrousek*, Mh. Chem. **89**, 517 (1958).

[2] *K. Fujii*, Yakugaku Zasshi **77**, 352 (1957); Chem. Abstr. **51**, 12101f. (1957).

Überschuß von o-Aminothiophenol unter Übergang in das Disulfid das Tetrahydrophenthiazin reduziert.

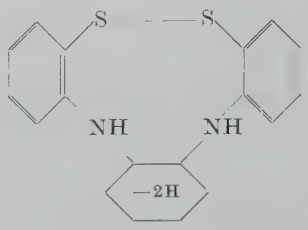
Wir untersuchten die Reaktion genauer und waren zunächst bestrebt, durch langsame Zugabe des o-Aminothiophenols zum 2-Chlorcyclohexanon eine Reduktion des Tetrahydrophenthiazins zu vermeiden. Nach Isolierung durch Destillation im Hochvakuum erhielten wir, wie von *Fujii* angegeben, ein Öl. Es wurde nun versucht, dieses mit $LiAlH_4$ zum Hexahydrophenthiazin zu reduzieren. Es wurde tatsächlich etwas Hexahydrophenthiazin vom Schmp. 101° erhalten; doch blieb die Ausbeute gering, während der Großteil als unverändertes Öl rückgewonnen wurde. Wir vermuten, daß die Azomethinform (I) des Tetrahydrophenthiazins im Laufe der Reaktion in die Enaminform (II), bei der wir die Lage der Doppelbindung nicht sicher zuordnen können, übergeht. Die Enaminform kann nur nach Maßgabe der Lage des tautomeren Gleichgewichtes mit $LiAlH_4$ reduziert werden.

Bei weiteren Versuchen zur Verbesserung der Ausbeute an Hexahydrophenthiazin wurde 1 Mol 2-Chlorcyclohexanon zu 3 Mol o-Aminothiophenol und 1 Mol Natriumalkoholat in siedendem Alkohol getropft. Wir erhielten bei dieser Versuchsanordnung eine zweite Modifikation des Hexahydrophenthiazins vom Schmp. 112°, die mit der früher gefundenen Modifikation I eine Schmelzpunktsdepression gab. Der Konstitutionsbeweis ergab sich aus der Mikroanalyse, der Molgewichtsbestimmung nach *Swietoslawsky* in CCl_4, dem Vorliegen einer einzigen ν-NH-Bande, dem Fehlen einer ν-SH-Bande, dem Fehlen der für eine isolierte C=C-Bindung charakteristischen Bande im IR-Spektrum. Das Fehlen der SH-Gruppe wurde durch Ausbleiben der beim o-Amino-thiophenol starken Reaktionen mit salpetriger Säure oder mit 5proz. ammoniakalischer Natriumnitroprussidlösung bestätigt. In diesen Reaktionen unterscheiden sich die Modifikationen I und II des Hexahydrophenthiazins nicht voneinander.

Als weiterer Konstitutionsbeweis wurde noch die Hydrogenolyse mit *Raney*-Nickel herangezogen, bei der beide Modifikationen in gleicher Weise N-Cyclohexyl-anilin gaben, das als Pikrat vom Schmp. 165—168° und stimmender Mikroanalyse identifiziert wurde. Bei der Dehydrierung gibt die Modifikation II mit Schwefel Phenthiazin neben viel Nebenprodukten, während mit Palladium-Kohle und Benzol als H-Akzeptor bei 300° im Bombenrohr kein Phenthiazin gefunden wurde. Die beiden Hexahydrophenthiazine sind unerwartet schwache Basen. Doch war es möglich, Modifikation II durch Einleiten von HCl-Gas in die Benzollösung der Base in das Hydrochlorid zu verwandeln, das in absol. Alkohol löslich ist und mit Äther wieder ausgefällt wird. Das Salz hydrolysiert leicht.

Bei der Herstellung von Modifikation II war eine in Alkohol schwer lös-

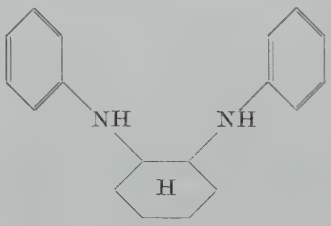
liche, kristallisierte Verbindung $C_{18}H_{18}N_2S_2$ entstanden. Deren IR-Spektrum wies eine sehr starke ν-NH-Bande auf, während vergleichsweise die CH-Banden wesentlich schwächer waren. Wir schlagen für diese Verbindung die Formel III



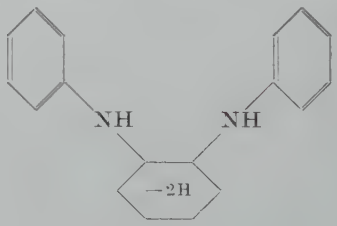
III

vor. In dieser müssen zwei ν-NH-Banden sich aus Symmetriegründen zu einer starken ν-NH-Bande überlagern. Da bei der Reaktion o,o′-Diaminodiphenyldisulfid entsteht, kann dessen Reaktion mit 2-Chlorcyclohexanon zu Verbindung III führen. o,o′-Diaminodiphenyldisulfid gibt mit 2-Chlorcyclohexanon tatsächlich Verbindung III, was unsere Vorstellungen stützt.

Nach der hydrierenden Desulfurierung der Verbindung III konnten jedoch nicht die erwarteten Produkte der Formel IV bzw. V isoliert wer-



IV



V

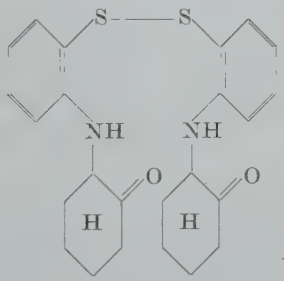
den. Es wurde aber in allen Fällen Anilin (identifiziert durch Mischschmelzpunkte von Anilinpikrat und Benzanilid) und Cyclohexylanilin (identifiziert durch Mischschmp. als Pikrat) gefunden.

Wegen der schlechten Löslichkeit der Verbindung III in Methanol wurde die hydrierende Desulfurierung auch in Äthanol als Lösungsmittel vorgenommen. Hierbei verlief die Reaktion aber komplizierter, weil zusätzlich eine Alkylierung der entstandenen Amine beobachtet wurde. Als Reaktionsprodukte wurden daher nach Trennung der primären, sekundären und tertiären Amine neben Anilin und Cyclohexylanilin auch noch Diäthylanilin und in einem Falle Diäthylcyclohexylamin gefunden. Monoäthylanilin jedoch konnte nicht nachgewiesen werden.

Solche Alkylierungen von Aminen in Gegenwart von *Raney*-Ni und

Alkohol wurden in der Literatur [3-6] bereits beschrieben. *Rice* und *Kohn* führen das Fehlen einer Alkylierung in Methanol darauf zurück, daß unter den experimentellen Bedingungen kein Formaldehyd gebildet wird, der zur Bildung einer *Schiff*schen Base Anlaß geben könnte, welche durch *Raney*-Ni zum entsprechenden Alkylamin hydriert wird. Um eine Alkylierung prinzipiell zu verhindern, verwendeten wir t-Butanol als Lösungsmittel und erhielten erwartungsgemäß klare Verhältnisse. Die beiden Bruchstücke waren auch hier Anilin und Cyclohexylanilin. Die erhaltene Anilinmenge stieg mit der Hydrierungszeit an, was auf eine nicht allzu große Beständigkeit des Cyclohexylanilins unter den experimentellen Bedingungen schließen läßt. Es ist daher für Verbindungen der Formeln IV und V noch eine wesentlich größere Unbeständigkeit zu erwarten, so daß es nicht weiter verwunderlich ist, daß diese nicht isoliert werden konnten.

Um bei der Darstellung von Hexahydrophenthiazin überschüssiges o-Aminothiophenol zu vermeiden, versuchten wir als Reduktionsmittel auch noch Natriumamalgam oder Traubenzucker. Im ersten Fall erhielten wir ebenfalls Hexahydrophenthiazin der Modifikation II, jedoch in geringerer Ausbeute. Im zweiten Fall konnten wir kein Hexahydrophenthiazin isolieren, sondern lediglich eine Verbindung, für die wir aus den Ergebnissen der IR-Spektren und Analysen Formel VI vorschlagen. Eine eingehendere Untersuchung der Verbindung wurde bis jetzt nicht durchgeführt.



VI

Wenn der Cyclohexanring im Hexahydrophenthiazin in der Sesselform vorliegt, könnte dieses in drei verschiedenen Konformationen vorkommen. Wie in Abb. 1. und auf den Photographien der Stuart-Modelle (Abb. 2) zu sehen ist, gibt es drei Möglichkeiten der Bindung des Cyclohexanringes an Schwefel und Stickstoff:

[3] *R. Mozingo, C. Spencer* und *K. Folkers*, J. Amer. Chem. Soc. **66**, 1859 (1944).

[4] *E. C. Kornfeld*, J. Org. Chem. **16**, 131 (1951).

[5] *K. H. Shah, B. D. Tilak* und *K. Venkataraman*, Proc. Indian Acad. Sci. **28 A**, 145 (1948).

[6] *R. G. Rice* und *E. J. Kohn*, J. Amer. Chem. Soc. **77**, 4052 (1955).

1. *e,e*; 2. *e,a*; 3. *a,e* (*e* = äquatorial, *a* = axial). Die Existenz einer *a,a*-Konformation ist auf Grund der zu großen Spannung im Molekül nicht möglich.

Wenn die zum Durchschwingen von der einen Sesselform *e,a* in die

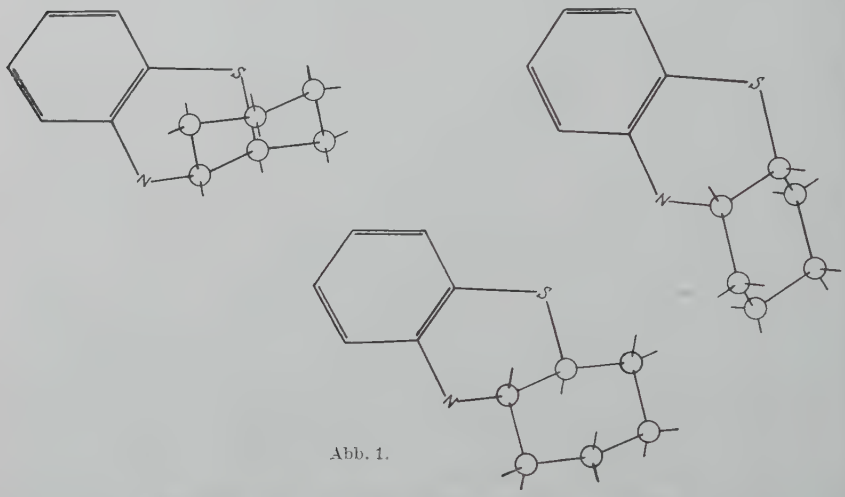


Abb. 1.

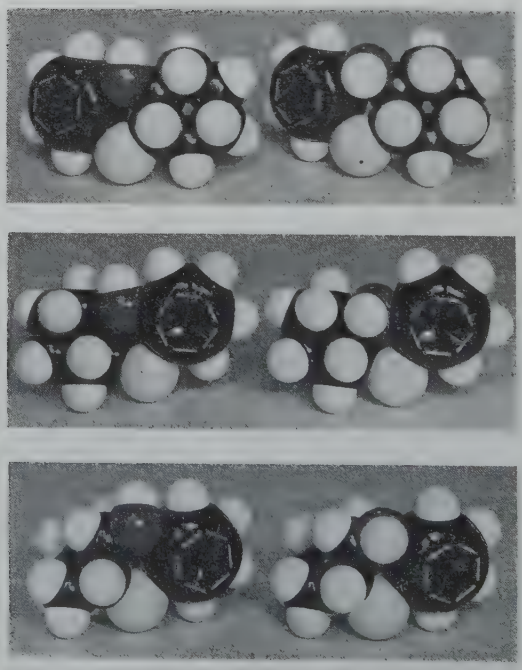


Abb. 2

andere *a,e* nötige Aktivierungsenergie genügend klein ist, werden sich — wie aus Abb. 3 hervorgeht — wahrscheinlich nur zwei Modifikationen des Hexahydrophenthiazins isolieren lassen (eine *e,e*-Konformation als Racemat und eine Mischung der Formen *e,a* und *a,e* als Racemate).

Die drei oben genannten Konformationen müssen optisch aktiv sein, denn es gibt zu jeder dieser Formen die entsprechend spiegelbildlich gleichen, die sich auch dann nicht miteinander zur Deckung bringen lassen, wenn ein Durchschwingen der Sesselform *e,a* in *a,e* möglich sein sollte (Abb. 3).

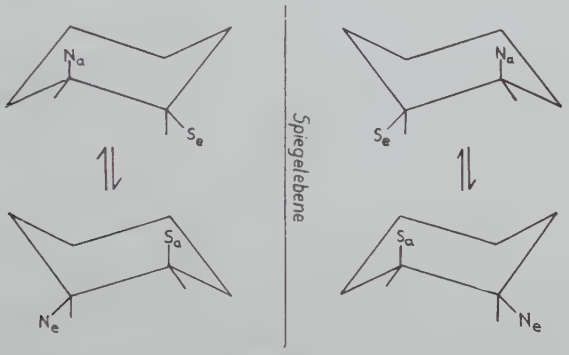


Abb. 3.

Welche von diesen drei Konformationen den beiden isolierten Modifikationen entsprechen, kann noch nicht absolut sicher angegeben werden, jedoch erscheint es auf Grund der im polarisierten Licht aufgenommenen IR-Spektren (verglichen wurde das Verhältnis der ν-CH-Aromaten zu den ν-CH-Aliphaten) als sehr wahrscheinlich, daß der Modifikation I vom Schmp. 100 bis 101° eine *e,e*-Konformation zuzuschreiben ist, während Modifikation II vom Schmp. 110—112° eine *e,a*- oder *a,e*-Konformation hat oder eine Mischung aus beiden darstellt. Andere physikalische Methoden, die zur Klärung beitragen könnten, wurden bisher nicht herangezogen. Auf die Verhältnisse der äußerst unwahrscheinlichen Bootform[7] wird hier nicht näher eingegangen.

Es wurde versucht, durch eine konstruktive Darstellung der *e,e*-Modifikation des Hexahydrophenthiazins über die Spannungsverhältnisse Aussagen zu machen. Dabei wurde angenommen, daß das N- und das S-Atom in der Benzolebene liegen und die in der Literatur verzeichneten Atomabstände für den vorliegenden Fall zutreffen. Bei den Valenzwinkeln wurden die Tetraederwinkel des Cyclohexanringes, die Valenzwinkel im Benzolring und der C-S-C-Winkel von 107° 6′ festgelegt. Dann kommt man bei der Konstruktion auf einen deformierten C-N-C-Winkel von

[7] *J. Augl*, Dissertat. Universität Wien **1959**.

118° 26′. Natürlich wird sich in Wirklichkeit die Deformation nicht auf die Bindungen des N-Atoms beschränken, sondern über den mittleren Ring verteilt sein: genauere Informationen müßte die Röntgenstrukturanalyse liefern.

Experimenteller Teil

Hexahydrophenthiazin, Modifikation II

a) Als Apparatur wurde ein 500 ml Dreihalskolben mit Rückflußkühler, Tropftrichter und Gaseinleitungsrohr verwendet. Als Schutzgas diente mit alkal. Pyrogallollsg. gewaschener und in zwei $CaCl_2$-Türmen getrockneter Stickstoff. Es wurde auf einem heizbaren Magnetrührer gerührt. 3,76 g Na wurden in 80 ml absol. Äthanol gelöst und mit 30,0 g o-Aminothiophenol in 20 ml absol. Äthanol versetzt. Unter Durchleiten von N_2 und äußerer Kühlung wurden 10,0 g 2-Chlorcyclohexanon zugetropft, wobei sich NaCl ausschied. Anschließend wurde 4 Stdn. unter Rückfluß gekocht und die Lösung heiß filtriert. Es blieben 3,2 g (85% d. Th.) NaCl zurück. Aus dem Filtrat schieden sich im Eisschrank Kristalle ab, die nach Waschen mit Wasser 12,55 g Rohprodukt gaben. Das Filtrat wurde in Wasser gegossen und mit HCl angesäuert. Es schied sich ein Öl ab, das nach Abdekantieren der Lösung in Äther aufgenommen und zur Entfernung von o,o′-Diaminodiphenyldisulfid mit ca. 2 n-HCl einmal extrahiert wurde. Ebenso wurden die 12,55 g Rohprodukt in Äther gelöst und einmal mit ca. 2 n-HCl geschüttelt. Die vereinten Ätherlösungen wurden eingedampft und gaben 11,17 g (69 d. Th.) 1,2,3,4.4a,9a-Hexahydrophenthiazin Modifik. II vom Schmp. 107–110°.

Die Base läßt sich im Säbel-*Claisen*kolben bei 0,001 bis 0,04 Torr und 100—120° destillieren und aus Äthanol umkristallisieren. Sie gibt mit Hexahydrophenthiazin Modifik. I eine Schmelzpunktsdepression von ca. 30°.

$C_{12}H_{15}NS$. Ber. C 70,20, H 7,36, N 6,82, S 15,62.
Gef. C 70,11, 70,28, H 7,36, 7,41, N 6,86, 6,80, S 15,55, 15,64.

IR-Spektrum[8] in CCl_4 (0,1 Mol/l): ν-NH-Bande: 3382 cm^{-1}; keine ν-SH-Bande.

Die ebullioskopische Molgewichtsbestimmung in CCl_4 gab MG 200 (Ber. 205).

Nachweise von SH-Gruppen nach *H. Rheinboldt*[9] sowie mit ammoniakal. Natriumnitroprussidlösung[10] waren erwartungsgemäß negativ.

b) In der unter a) beschriebenen Apparatur wurde eine Lösung von 2,66 g Na in 150 ml absol. Äthanol mit 15,0 g o-Aminothiophenol versetzt und zum Sieden erhitzt. Dann wurde eine Lösung von 16,0 g 2-Chlorcyclohexanon in 30 ml absol. Äthanol zugetropft und gleichzeitig 312,0 g 3proz. Natriumamalgam portionsweise eingetragen. Hierauf wurde noch 45 Min. unter Rückfluß erhitzt, die heiße Lösung vom Quecksilber getrennt und vom NaCl abfiltriert. Nach dem Eindampfen auf die Hälfte wurde in 800 ml

[8] Die IR-Spektren wurden mit dem Perkin-Elmer IR-Spektrographen Modell 12C/112 aufgenommen und wurden in der an der philosophischen Fakultät der Universität Wien 1959 eingereichten Dissertation des Herrn *K. Wiltschke* veröffentlicht. Wir danken Herrn *Wiltschke* für die Ausführung und Diskussion der Aufnahmen.

[9] *H. Rheinboldt*, Ber. dtsch. chem. Ges. **60**, 184 (1927). Vgl. *G. Hesse* und *I. Jörder*, l. c. **85**, 924 (1952).

[10] *Houben-Weyl*, Methoden org. Chem. 4. Aufl. Bd. II, 576.

Wasser gegossen. Das ausgeschiedene, zähe Öl wurde nach Abdekantieren der wäßr. Lösung in wenig heißem Äthanol gelöst. Im Eisschrank kristallisierten 3,6 g vom Schmp. 107—110°, deren Mischschmp. mit 1,2,3,4,4a,9a-Hexahydrophenthiazin Modifik. II keine Depression ergab.

Durch Zusatz von Wasser und etwas verd. HCl zum alkohol. Filtrat wurden weitere Kristalle gewonnen, die durch Destillation im Hochvak. und Umkristallisieren aus Äthanol auf den Schmp. 110–112° gebracht wurden und sich ebenfalls als Hexahydrophenthiazin Modifik. II erwiesen. Die Gesamtausbeute dieser Verbindung betrug 33% d. Th.

1,2,3,4,4a,9a-Hexahydrophenthiazin-hydrochlorid (Modifik. II).

In die Benzollösung der Base wurde trockenes HCl eingeleitet. Es schieden sich farblose, in Äther unlösliche Kristalle ab, die in absol. Äthanol gelöst und mit absol. Äther gefällt wurden. In Wasser hydrolysiert das Salz sofort unter Abscheidung der Base. Wegen der großen Empfindlichkeit gegen Feuchtigkeit wurde von öfterem Umkristallisieren Abstand genommen. Das Rohprodukt schmilzt offen im *Kofler*-Apparat bei 114 -126°, im geschlossenen Röhrchen bei 170—171° nach Violettfärbung bei ca. 150°.

$C_{12}H_{16}ClNS$. Ber. Cl 14,67. Gef. Cl 13,25, 13,05.

Herstellung von Verbindung III

a) Beim Eintragen von 26,6 g 2-Chlorcyclohexanon in eine aus 4,7 g Na, 100 ml absol. Äthanol und 75,0 g o-Aminothiophenol hergestellte Lösung, aber nicht in der Kälte, sondern bei Siedehitze, hatten sich neben NaCl auch 10,9 g in Wasser unlösliche Kristalle ausgeschieden. Schmp. 195—197°.

$C_{18}H_{18}N_2S_2$. Ber. C 66,22, H 5,55, N 8,58, S 19,64.
Gef. C 66,03, 66,07, H 5,71, 5,76, N 8,37, 8,28, S 19,23, 19,33.

IR-Spektrum in CCl_4 (0,01 Mol/l): eine starke ν-NH-Bande: 3368 cm^{-1}.

b) Zu einer Lösung von 5,4 g o,o'-Diaminodiphenyldisulfid in 80 ml Äthanol wurde eine Lösung von 0,6 g Na in 20 ml Äthanol zugefügt und hierauf unter Rückfluß tropfenweise mit 3,3 g 2-Chlorcyclohexanon in 5 ml Äthanol versetzt. Anschließend wurde weitere 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Die heiße Lösung wurde abgesaugt, der Rückstand mit Wasser behandelt. 2,6 g Kristalle wurden in CCl_4 gelöst und mit Äthanol gefällt. Schmp. 189—194°. Mischschmp. der nach a) und b) erhaltenen Substanzen gab keine Depression.

Herstellung von Verbindung VI

In dem für die Herstellung von Hexahydrophenthiazin Modifik. II verwendeten Apparat wurden unter Durchleiten von N_2 zu einer Lösung von 18,0 g Traubenzucker und 22,4 g KOH in 100 ml Äthanol und 30 ml Wasser 19,0 g o-Aminothiophenol zugesetzt. Anschließend wurde auf Rückflußtemp. gebracht und 12,9 g 2-Chlorcyclohexanon langsam zugetropft, noch 3½ Stdn. unter Rückfluß erhitzt und im Eisschrank gekühlt. Es schieden sich nur wasserlösliche Produkte ab. Nach Abdampfen des Alkohols wurde der Rückstand mit Äther behandelt und die Ätherlsg. mit ca. 2 n-HCl ausgeschüttelt. Die getrocknete Ätherlsg. wurde eingedampft und der Rückstand bei 0,02 Torr und 120—130° destilliert. Das zähe, orangerote Destillat wurde mit etwas Äthanol versetzt und gab 1,5 g Kristalle, die nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Äthanol bei 122—123° schmolzen.

$C_{24}H_{28}N_2O_2S_2$. Ber. C 65,42, H 6,40, N 6,36, S 14,53.
Gef. C 65,76, 65,87, H 5,90, 6,08, N 6,19, 6,25, S 14,85, 14,73.

Molgewichtsbestimmung nach *Rast* in der 10fachen Menge Campher gab 510 (Ber. 441).
IR-Spektrum in CCl_4 (10 mg/5 ml): eine starke ν-NH-Bande bei 3408 cm^{-1}.

Dehydrierung von Hexahydrophenthiazin mit Schwefel

0,08 g Hexahydrophenthiazin (Modifik. II) und 0,08 g Schwefel wurden unter Stickstoff 15 Min. auf 130—170° erhitzt. Die orangerote, mit Kristallen durchsetzte Masse wurde mit Alkohol und Benzol ausgekocht und vom harzigen Rückstand filtriert. Das Lösungsmittel wurde im Vak. eingeengt. Beim Abkühlen schieden sich unreine Kristalle vom Schmp. 115—120° ab, die in sehr wenig Aceton gelöst wurden. Nach Filtrieren wurde auf eine mit Petroläther (Sdp. 60—70°) befeuchtete Säule von Al_2O_3 (stand. n. *Brockmann*) aufgebracht und mit Petroläther (Sdp. 60—70°) entwickelt. Dabei wanderte vor einer orange gefärbten Zone eine solche, die im UV-Licht fluoreszierte. Letztere wurde durchgewaschen, eingedampft und hinterließ farblose Kristalle, die nach Umkristallisieren aus Alkohol den Schmp. 183 bis 184° zeigten und durch Mischschmp. als Phenthiazin identifiziert wurden.

Hydrierende Desulfurierung des Hexahydrophenthiazins, Modifik. II

1,0 g Hexahydrophenthiazin (Schmp. 112°) und ca. 15,0 g *Raney*-Nickel wurden in 50 ml Methanol ½ Stde. bei Zimmertemp. und dann 3 Stdn. unter Rückfluß gerührt. Das *Raney*-Ni wurde für alle Versuche bei Temp. unter 50° hergestellt. Nach Abzentrifugieren und Waschen des Katalysators mit Methanol wurde im Vak. eingedampft. Die Ätherlsg. des Rückstandes wurde zweimal mit je 20 ml 2 n-HCl extrahiert. Die salzsaure Lsg. wurde mit 2 n-NaOH alkalisch gemacht und ausgeäthert. Die mit Na_2SO_4 getrocknete Ätherlsg. wurde abgedampft und hinterließ 0,7 g eines leicht bräunlichen Öles.

Cyclohexylanilin-chlorhydrat: 0.2 g Öl wurden in 1 ml Petroläther gelöst und mit 1 ml 2 n-HCl versetzt. Die abgeschiedenen weißen Kristalle hatten einen Schmp. von 198—204° (Lit.: Schmp. 201—205°).

Cyclohexylanilinpikrat: Eine Probe des Hydrochlorids wurde in wenig Wasser gelöst und mit kalt gesättigter wäßr. Pikrinsäurelsg. versetzt. Die ausgefallenen Kristalle wurden in Äthanol gelöst und mit Wasser gefällt. Schmp. 165—168° (entsprechend den Literatur-Angaben für Cyclohexylanilinpikrat).

$C_{18}H_{20}N_4O_7$. Ber. C 53,50, H 4,98, N 13,85.
Gef. C 53,54, 53,75, H 5,06, 5,22, N 13,81, 13,84.

Benzoyl-cyclohexylanilin: 0,4 g Base wurden in 2 ml Pyridin und 10 ml absol. Benzol gelöst, tropfenweise mit 0,5 ml Benzoylchlorid versetzt und 2 Stdn. auf 60—70° gehalten. Anschließend wurde in 100 ml Wasser gegossen. Die abgetrennte Benzolphase wurde mit Sodalsg. und Wasser gewaschen. Die Benzollsg. wurde mit Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Das zurückbleibende Öl kristallisierte im Eisschrank und gab nach Umkristallisation aus Petroläther weiße Kristalle vom Schmp. 100—102° (entspricht den Literaturangaben).

$C_{19}H_{21}NO$. Ber. C 81,69, H 7,54.
Gef. C 82,10, 82,01, H 7,53, 7,45.

Hydrierende Desulfurierung des Hexahydrophenthiazins, Modifik. I

0,03 g Hexahydrophenthiazin vom Schmp. 100—101° wurden mit 0,8 g *Raney*-Ni in 20 ml Methanol 1 Stde. bei Zimmertemp. und 2 Stdn. unter Rückfluß gerührt. Der Katalysator wurde abzentrifugiert und zweimal mit je 10 ml Methanol ausgekocht. Nach Abdampfen des Methanols im Vak. wurde der Rückstand in 5 ml Petroläther gelöst und mit 3 Tropfen 2 n-HCl versetzt. Aus dem ausgefallenen Hydrochlorid vom Schmp. 199—202° wurde wie oben angegeben das Pikrat gebildet. Schmp. 163—169°. Mischschmp. mit dem aus Modifik. II gewonnenen Pikrat gab keine Depression.

Hydrierende Desulfurierung von Verbindung III

a) In Äthanol: 5,0 g der Verbindung III, 75,0 g *Raney*-Ni und 150 ml Äthanol wurden 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach Abtrennung des Katalysators wurde mit 2 ml 2 n-HCl angesäuert und im Vak. bis auf einige ml eingeengt, mit Wasser verdünnt und ausgeäthert. Nach Alkalischmachen wurden die Basen mit Äther extrahiert, die Ätherlösung mit Na_2SO_4 getrocknet, eingedampft und der Rückstand mittels einer kleinen Kolonne destilliert. Die 1. Fraktion ging bei 65–93°/12 Torr, die 2. bei 130 bis 140°/12 Torr über.

Eine Probe der 1. Fraktion wurde benzoyliert. Die erhaltenen Kristalle vom Schmp. 158—161° wurden durch Mischschmp. als *Benzanilid* identifiziert. Mit einer 2. Probe der 1. Fraktion konnte nach Abtrennung der primären und sekundären Amine mit Benzolsulfochlorid nach *Hinsberg* *Diäthylanilin* erhalten werden.

$C_{10}H_{15}N$. Ber. C 80,50, H 10,12, N 9,38.
Gef. C 80,58, H 10,01, N 9,61.

Das daraus gewonnene *Pikrat* vom Schmp. 135—140° wurde durch Mischschmp. identifiziert.

In einem anderen Versuch wurde nach Abtrennung der primären und sekundären Amine auch noch *Diäthylcyclohexylamin* als *Pikrat* vom Schmp. 85—86°[11] erhalten.

Aus der 2. Fraktion (von 130–140°/12 Torr) wurde ein Pikrat vom Schmp. 160—165° isoliert und durch Mischschmp. als *Cyclohexylanilin-pikrat* identifiziert.

b) In t-Butanol: 1,0 g der Verbindung III und 20,0 g *Raney*-Ni wurden in 100 ml t-Butanol 5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Die Aufarbeitung erfolgte wie unter a). Die leichtflüchtige Base war *Anilin* (identifiziert als Pikrat vom Zersp. 170°). Aus dem Destillationsrückstand wurde *Cyclohexylanilin* als Pikrat vom Schmp. 160—165° isoliert und durch Mischschmp. identifiziert.

Sämtliche Analysen wurden von Herrn *J. Zak* im Mikroanalytischen Laboratorium des I. Chemischen Universitätsinstitutes ausgeführt.

Der chemischen Fabrik Promonta G. m. b. H., Hamburg, danken wir für die Förderung dieser Arbeit.

[11] *P. Sabatier* und *J. Senderens*, C. r. acad. sci. Paris **138**, 1258 (1904). *H. G. Darzens*, C. r. acad. sci. Paris **149**, 1003 (1909).

Aminosäuren, 4. Mitt.:[1]

Farbreaktionen von Aminosäuren mit 4,5-Diacetyl-cyclohexen-(1)[2]

Von

R. Riemschneider und **K. Preuß**[3]

Aus der Freien Universität Berlin-Dahlem

(Eingegangen am 1. Oktober 1959)

4,5-Diacetyl-cyclohexen-(1) (I) reagiert unter geeigneten Bedingungen mit Aminosäuren unter Farbstoffbildung.

Bei Versuchen, das zuerst von *G. O. Schenk*[4] beschriebene 4,5-Diacetyl-cyclohexen-(1) (I) als Ausgangsmaterial zur Gewinnung von o-Diacetyl-benzol (II) zu verwenden (1952), fiel auf, daß auch I mit Aminosäuren Farbreaktionen eingeht[5]. Für eine Reihe von Aminosäuren beobachteten wir im *Lange*-Kolorimeter die in Tab. 1 angegebenen Absorptionswerte[6], wenn je 10 ml Aminosäurelösung vom pH 9,0 (*Kolthoff*-Puffer), enthaltend 1000 γ N/ml[7], ca. 30 Min. auf 80° vorgewärmt, dann mit 0,5 ml 2proz. alkohol. I-Lösung versetzt, 2 Stdn. im Trockenschrank auf 80 $\pm$ 5° erwärmt und dann nach 4,5 bis 194 Stdn.[8] vermessen wurden. In Tab. 2

[1] 3. Mitt., Mh. Chem. **84**, 522 (1953); 1. Mitt. Mh. Chem. **86**, 201, 680 (1955).

[2] Gleichzeitig 11. Mitt. der Reihe „Acylderivate cyclischer Verbindungen". 10. Mitt., Mh. Chem. **90**, 658 (1959); 9. Mitt., Mh. Chem. **90**, 579 (1959); 5. Mitt., Chem. Ber. **92**, 1706 (1959).

[3] Anschrift für den Schriftverkehr: Prof. Dr. *R. Riemschneider*, Berlin-Charlottenburg 9, Bolivarallee 8.

[4] *G. O. Schenk*, Ber. dtsch. chem. Ges. **77**, 741 (1944).

[5] 5. Mitt., l. c. Fußnote 2, 16.

[6] Zur besseren Übersicht wurden nicht die Extinktions-, sondern die abgelesenen Absorptionswerte gegeben.

[7] Aminosäure-Konzentration: 1000 γ N/ml (bezogen auf Gesamtstickstoff).

[8] Vom Zeitpunkt des Herausnehmens aus dem Trockenschrank gerechnet.

sind die in essigsaurer Lösung (pH 2,1) nach 3stdg. Erwärmen auf 80°[9] erhaltenen Versuchsergebnisse zusammengestellt.

Zu Tab. 1: Gly und Lys zeigen schon nach relativ kurzer Zeit eine intensive Färbung. Es folgen: Ala mit etwas schwächerer Reaktion, in großem Abstand die anderen untersuchten Aminosäuren, die aber nach ca. 100 bis 150 Stdn. ebenfalls gut wahrnehmbare Färbungen zeigten. Es besteht also eine gewisse Parallele zu II[10], allerdings ist die Empfindlichkeit der Farbreaktion von I mit Aminosäuren geringer, überdies bei längeren Versuchszeiten. Die Färbungen der Lösungen von Gly und Lys mit I erinnern an Permanganatlösungen (nach 194 Stdn. allerdings Übergang in tief dunkelrotbraun). Für folgende Aminosäuren beobachteten wir nach 75 bzw. 194 Stdn. die Färbungen: rosarot-dunkelrot für Ala; rosa-blaurosa für Phen; rosa-blaurosa für Meth; hellrosa-rosa für Leu; hellbraunorange-braunorange für Hist; gelb für Cyst; rosaorange-braunorange für Asp.

Bei Verlängerung der Zeit des Erhitzens von Aminosäure-I-Gemischen bei pH 9,0 auf 3 Stdn. resultierten etwas stärkere Farbeffekte, und zwar nach 1 Stde. bzw. 144 Stdn.:

Gly: blauviolett (65,0) — tief dunkelrotbraun (97,5); Lys: blauviolett (Rotstich, 53,3) — tief dunkelrotbraun (98,3); Ala: hellrotviolett (34,0) — rot (65,6); Phen: hell rotviolett (21,2) — blaurosa (54,1); Meth: hellblau (Violettstich, 19,2) — blaurosa (35,9); Leu: hellrosa (13,0) — rosa (47,0); Hist*: hellgelb (13,3) — braunorange (36,5); Cyst*: gelb (12,1) — gelb (25,9); Asp nach 144 Stdn.: braunorange.

Tabelle 1. Absorption[6] von Aminosäure[7]-4,5-Diacetyl-cyclohexen-(1)-Lösungen bei pH 9,0 (Reaktionszeit bei 80°: 2 Stdn.)[9] nach verschiedenen Zeiten[8]

	4.5 Stdn.	75 Stdn.	194 Stdn.		4.5 Stdn.	75 Stdn.	194 Stdn.
Gly	55,0	90,4	97,5	Asp	2,9	15,1	31,3
Lys	55,1	95,5	94,1	Leu		16,7	41,9
Ala	14,1	46,7	55,0	Hist*	8,2	22,1	31,6
Phen	8,9	27,3	36,4	Cyst*	7,0	13,1	15,2
Meth	3,2	20,2	34,6				

Tabelle 2. Absorption von Aminosäure[7]-4,5-Diacetyl-cyclohexen-(1)-Lösungen bei pH 2,1 (Reaktionszeit bei 80°: 3 Stdn.)[9] nach verschiedenen Zeiten[8]

	1 Stde.	120 Stdn.		1 Stde.	120 Stdn.
Gly	49,1	85,5	Asp	5,9	9,7
Lys	7,2	8,0	Leu	8,9	12,2
Ala	5,0	6,8	Cyst*	8,4	34,1
Phen	15,8	17,8	Glu	4,3	14,6
Meth	15,1	22,9			

[9] Trockenschranktemperatur.

[10] Vgl. 1. Mitt., l. c. Fußnote 1.

Zu Tab. 2: Bei 3stdg. Erhitzen der ca. 10% Essigsäure enthaltenden Aminosäure-I-Lösungen (pH 2,1) wurde nach 120 Stdn. nur bei Gly eine intensive Färbung (dunkelrot) beobachtet. Lys, Ala, Leu, Asp, Glu zeigten nach der genannten Zeit Rosa-, Cyst Gelb-, Phen und Meth Blaurosafärbung.

Die Farbstoffmessungen erfolgten in einem lichtelektrischen Kolorimeter nach *B. Lange* unter Verwendung eines Grün- (VG 9) bzw. dunklen Blaufilters (BG 12). Das Blaufilter wurde zur Messung der mit einem * bezeichneten Aminosäuren benutzt. Die Messungen haben wir nicht in planparallelen Küvetten, sondern in sogenannten Reagensglasküvetten mit einem Durchmesser von 1 cm und einem Fassungsvermögen von 10 ml durchgeführt (grobquantitativ).

Die verwendeten Aminosäuren: Glycin, dl-Lysin-HCl, l-Leucin, dl-α-Alanin, dl-Phenylalanin, dl-Methionin, dl-Valin, dl-Histidin, l-Cystein-HCl, Glutaminsäure, Asparagin.

Für die mit I intensiver färbenden Aminosäuren Gly und Lys wurde die Abhängigkeit ihrer Färbung von der Aminosäure-Konzentration untersucht. Einige Meßwerte:

Gly[11, 12]			Lys[11, 13]		
γ N/ml	nach 24 Stdn.	nach 48 Stdn.	γ N/ml	nach 24 Stdn.	nach 48 Stdn.
10	24,8	28,3	10	17,0	16,8
100	29,4	35,5	100	66,2	72,1
1000	50,5	76,1	1000	90,9	96,0

Gly bzw. Lys wurden auch bei Zimmertemp. mit I zusammengebracht. Gly: 1000 γ N/ml zeigten im *Kolthoff*-Puffer nach 4 Stdn. die Absorption 11,0, nach 122 Stdn.: 95,0; nach 122 Stdn. 100 γN/ml: 68,8, 10 γN/ml: 55,3. In essigsaurer Lösung: 1000 γN/ml nach 4 Stdn.: 5,4, nach 122 Stdn.: 56,1; 100 γN/ml nach 122 Stdn.: 7,9. Die entsprechenden Werte für Lys im *Kolthoff*-Puffer pH 9,0 liegen nach 122 Stdn. bei 63,9 für 1000 γN/ml, 40,0 für 100 γN/ml und 10,1 für 10 γN/ml.

Orientierungsversuche mit weiteren Aminosäuren: Ein bis zwei Spatelspitzen Aminosäure wurden in ca. 5 ml *Kolthoff*-Puffer vom pH 9,0 gelöst, mit 0,5 ml einer 2proz. alkohol. Lösung von I versetzt und 1 bis 3 Stdn. im Trockenschrank auf 80 ± 5° erwärmt. Nach 1stdg. Erhitzen zeigten β-Alanin und Taurin einen rosavioletten Farbton, nach 3stdg. Erhitzen war β-Alanin dunkelblauviolett, Taurin dunkelrotviolett, α-Aminobuttersäure hellblauviolett, Glutaminsäure sehr schwach rosa, Tyrosin schwach bräunlich. Nach 24 Stdn. waren die Färbungen entsprechend intensiver. Peptide wie Gly-gly, Gyl-ala und andere gaben ebenfalls violette Färbungen.

Zur Herstellung eines Papierchromatogramms verschiedener Amino-

[11] pH 9,0 (*Kolthoff*-Puffer).
[12] Reaktionszeit: 45 Min. bei 80°.
[13] Reaktionszeit: 2,5 Stdn. bei 80°.

säuren durch Entwicklung mit I haben wir jeweils 0,1 ml (enthaltend ca. 100 γ N) einer Reihe von Aminosäure-Lösungen (*Kolthoff*-Puffer) aufgetragen (Flecken), an der Luft getrocknet, mit I besprüht, getrocknet und 2 Stdn. im Trockenschrank auf 80° erwärmt: Gly zeigte schon nach ½ Stde. einen blauroten Fleck, während die anderen unten genannten Aminosäuren nach dieser Zeit kaum wahrnehmbar waren. Nach 2 Stdn. beobachteten wir blaurote bzw. rotviolette Flecken unterschiedlicher Intensität für Gly, Phen, Leu, Meth, Lys, Val, Ala. Nach 20stdg. Aufbewahren bei Zimmertemperatur waren die Färbungen noch intensiver. Auch Asp zeigte jetzt einen schwachen rosafarbenen und Cyst einen bräunlichen Fleck, während Hist nicht wahrnehmbar war. — Gly in essigsaurer Lösung der gleichen Konz. zeigte einen hellen blaurosafarbenen Fleck. Erst nach mehreren Wochen hatte die Farbintensität der Flecken abgenommen.

Experimenteller Teil[2]

4,5-Diacetyl-cyclohexen-(1) (I)

34 g Acetonylaceton wurden mit 20,5 g seleniger Säure (krist.) in 600 ml Wasser 8 Stdn. unter Rühren auf 70—75° (Wasserbad) erwärmt. Schon nach kurzer Zeit begann Se-Ausscheidung. Nach Beendigung der Reaktion und Stehen über Nacht hatte sich der größte Teil des Se als fester Klumpen am Boden abgesetzt. Der restliche Teil des Se war von so feiner Beschaffenheit, daß sich durch Absaugen keine gute Trennung erzielen ließ. Das Filtrat wurde mit Ammoniumsulfat gesättigt, wobei Diacetyläthylen in brauner (Se-haltiger) fester Form ausfiel. Die Suspension wurde fünfmal mit ca. 100 ml Äther extrahiert, die äther. Lösung über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und der Äther im Vak. abgezogen. Der ölige Rückstand wurde achtmal mit 50 bis 100 ml Petroläther (Sdp. 40 –70°) ausgekocht. Aus Petroläther kristallisierte Diacetyläthylen in gelben feinen Nadeln (das Filtrat wurde jeweils wieder zum Auskochen verwendet). Es wurde noch zweimal aus Petroläther umkristallisiert: 8,0 g vom Schmp. 75—79°[14].

4,5 g Diacetyläthylen wurden in 25 ml n-Propanol/n-Butanol mit ca. 15 –20 g Butadien (wegen der schlechten Handhabung wurde das Butadien nicht abgewogen, sondern in großem Überschuß zugesetzt) unter Zugabe von ca. 0,1 g Hydrochinon im Bombenrohr (auf 2 Rohre verteilt) 11 Stdn. auf 100° erhitzt und anschließend 1 Woche bei Zimmertemperatur liegen gelassen (im Rohr hatte sich schon nach Herausnahme aus dem Ofen eine homogene gelbe Lösung gebildet). Nach Abtrennen des überschüssigen Butadiens und Abziehen des Lösungsmittels im Vak. wurde zur Isolierung von I der Rückstand zweimal im Vak. destilliert: 5,8 g I vom $Sdp._{14,5}$ 123 bis 126°[15].

Das orangerote *Bis-(2,4-dinitrophenyl-hydrazon)* von I schmilzt bei 212°.

$C_{22}H_{22}N_8O_8$ (526,5). Ber. C 50,2, H 4,22, N 21,3.
Gef. C 50,5, H 4,40, N 21,2.

[14] Schmp. 78° nach *M. W. Goldberg* und *P. Müller*, Helv. chim. Acta **21**, 1701 (1938).

[15] $Sdp._{14}$ 123° nach *G. O. Schenk*, l. c. Fußnote 4 — Vgl. auch Tab 1, E in Mh. Chem. **90**, 580 (1959).

Das I-*Dioxim* schmilzt bei 152°.

$C_{10}H_{16}N_2O_2$ (196,2). Ber. C 61,2, H 8,20, N 14,3.
Gef. C 61,5, H 8,04, N 14,7.

Über Analoge des Diacetyläthylens wie z. B. Diacetylbutadiene und Diacetylacetylen (III) berichten wir an anderer Stelle. Das nicht kristallisierende III konnte als *Bis-(2,4-dinitrophenyl-hydrazon)* vom Schmp. 235—238° (aus Toluol) charakterisiert werden. Mit III behandelte Aminosäureflecken fluorescierten im UV-Licht, z. B. Gly, Lys und Meth: blau; Phen, Arg: gelb; Cyst, Hist: grüngelb.

o-Diacetylbenzol (II) aus I[5, 16]:

Die Dehydrierung von 6 g I mit 1 g Pd-Kohle erfolgte unter Turbinieren in N-Atmosphäre durch 20stdg. Erhitzen in siedendem Toluol-Xylol. Vakuumdestillation des nach üblicher Aufarbeitung erhaltenen Reaktionsproduktes gab ca. 3 g I und eine bei 0,1 mm zwischen 75 und 110° übergehende Fraktion (ca. 1 g), die weitgehend zur Kristallisation gebracht werden konnte: 0,8 g II vom Schmp. 38°. — II wurde zur Charakterisierung in das *Bis-(2,4-dinitrophenyl-hydrazon)* vom Schmp. 211° und in *1,4-Dimethyl-phthalazin* vom Schmp. 108° übergeführt. Über Farbreaktionen von II mit Aminosäuren vgl. 1. Mitt. dieser Reihe[1].

Zur präparativen Gewinnung von II empfehlen wir nicht den oben angegebenen Weg, sondern z. B. die Oxydation von o-Äthylacetophenon[17].

Während bei Berührung mit o-Diacetylbenzol mit der Haut schon nach ca. $^1/_2$ Stde. eine erste Wirkung in Form einer leichten Rosafärbung der Haut bemerkbar wird, die dann nach 2—3 Stdn. in ein tiefdunkles Blau bzw. Blauviolett übergeht, sind bei Berührung mit 4,5-Diacetyl-cyclohexen-(1) erste Anzeichen erst nach ca. 3—6 Stdn. sichtbar und maximale Farbtiefe wird erst nach 10—20 Stdn. erreicht.

Der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* sei für die Förderung dieser Arbeit bestens gedankt.

[16] *R. Riemschneider* und *B. Böttcher* (1952). Auszugsweise veröffentlicht in Chem. Ber. **92**, 1706 (1959).

[17] Vgl. 5. und 9. Mitt., l. c. Fußnote 2.

Über ungesättigte Monocyclen mit durchlaufender Konjugation, 1. Mitt.

(Vorläufige, kurze Mitteilung)

Von

O. Polansky

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Wien

(Eingegangen am 12. November 1959)

Wie sich im Zuge einer anderen, noch laufenden Arbeit ergab, sind zwei Reihen von ungespannten, ungesättigten Monocyclen mit durchlaufender Konjugation der Bruttoformel C_aH_a möglich, nämlich solche, in denen $a = 18 + 4n$ (Reihe A) und solche, in denen $a = 25 + 4n$ (Reihe B) ist ($n = 0, 1, 2, \ldots$). Die Synthese von Vertretern dieser Reihen wurde kürzlich veröffentlicht[1].

Wie sich zeigen läßt, betragen die Energieeigenwerte der π-Elektronen in den Molekülen dieser beiden Reihen nach der LCAO-MO-Methode $\varepsilon_j = \alpha + 2\beta \cdot \cos(2j\pi/a)$, worin $j = 0, 1, 2, \ldots (a-1)$ ist. Dies bedeutet, daß alle Moleküle der beiden Reihen als tiefstes, besetztes π-Elektronenniveau $(\alpha + 2\beta)$ und als höchstes, unbesetztes π-Elektronenniveau $(\alpha - 2\beta)$ besitzen. Zwischen diesen beiden Niveaus befinden sich $\frac{1}{2}(a-2)$ zweifach degenerierte Elektronenniveaus, von denen bei Vertretern der Reihe A $\frac{1}{4}(a-2)$ zweifach degenerierte Niveaus bindend sind (sich also zwischen $\varepsilon = \alpha$ und $\varepsilon = \alpha + 2\beta$ befinden), während bei Vertretern der Reihe B zwei Niveaus den Wert $\varepsilon = \alpha$ besitzen und von dem Rest $\frac{1}{4}(a-4)$ zweifach degenerierte Niveaus bindend sind.

Bei Molekülen, die der Reihe A angehören, werden im Grundzustand alle bindenden Niveaus zweifach besetzt und umgekehrt genügt diese Besetzung, um alle vorhandenen π-Elektronen „unterzubringen". Wie die ausführliche Rechnung zeigte, bewegt sich die Resonanzenergie je CH-Gruppe bei den Vertretern der Reihe A in dem Bereich von ca. 70—85%

[1] *F. Sondheimer* und *R. Wolovsky*, Tetrahedron Lett. **1959**/3/3 (1959); J. Amer. Chem. Soc. **81**, 4755 (1959).

der Resonanzenergie des Benzols. Aus diesem und aus anderen, hier nicht erörterbaren Gründen ist für die Vertreter der Reihe A aromatischer Charakter zu erwarten. In diesem Zusammenhang sei ferner vermerkt, daß auch Benzol der Reihe A — gewissermaßen singulär — angehört.

Bei Molekülen der Reihe B lassen sich a — 2 Elektronen in den bindenden Niveaus unterbringen; die zwei restlichen Elektronen besetzen die zwei miteinander degenerierten Elektronenniveaus $\varepsilon = \alpha$, u. zw. entsprechend dem *Hund*schen Multiplizitätsprinzip jedes der beiden einfach. Für Moleküle der Reihe B sind daher biradikalische Eigenschaften zu erwarten.

Da die Energieeigenwerte der π-Elektronen der Vertreter dieser beiden Reihen innerhalb der Grenzen $\varepsilon_o = \alpha + 2\beta$ und $\varepsilon_a = \alpha - 2\beta$ liegen und in diesem Bereiche ein Band zweifach degenerierter Elektronenniveaus bilden, und da ferner bei Vergrößerung des ursprünglichen Monocyclus die einzelnen Energieniveaus dieser Bänder näher aneinander rücken müssen, sind für große ungespannte Monocyclen mit durchlaufender Konjugation interessante physikalisch-chemische Eigenschaften zu erwarten.

Eine vollständige Mitteilung wird demnächst erscheinen.

Der Österreichischen Akademie der Wissenschaften danke ich für die Gewährung einer Subvention.

Herausgeber: Akademie der Wissenschaften, Wien I, Dr.-Ignaz-Seipel-Platz 2, und Verein Österr. Chemiker, Wien I, Eschenbachgasse 9. — Verlag: Springer-Verlag, Wien I, Mölkerbastei 5. — Für den Inhalt verantwortlich: Prof. Dr. F. Kuffner, Wien IX, Währinger Straße 38. Druck: Adolf Holzhausens Nachfolger, Wien VII, Kandlgasse 19-21

Fortsetzung von der II. Umschlagseite

Seite

Schmid, H. und **A. Woppmann,** Kinetik und Mechanismus der Diazotierung, 15. Mitt.: Kinetik der anorganischen Startreaktion der Diazotierung 903

Schöber, G. und **V. Gutmann.** Organische Bezugsionen in der Polarographie, 1. Mitt. 897

Organische Chemie und Biochemie

Bretschneider, H. und **W. Vetter.** Synthese des DL-4-Amino-3-isoxazolidons sowie seiner D-Form, des natürlichen Cycloserins 799

Dallacker, F. Darstellung von 2-substituierten 3-Amino-6,7-methylendioxychinazolonen-(4) 846

Gründig, E. und **M. Pantlitschko.** Über den Abbau von α-Casein durch Pepsin 891

Hromatka, O., J. Augl und **W. Grünsteidl.** Über das Hexahydrophenthiazin, 2. Mitt. 914

Kratzl, K., W. Kisser, J. Gratzl und **H. Silbernagel.** Der β-Guajacyläther des Guajacylglycerins, seine Umwandlung in Coniferylaldehyd und verschiedene andere Arylpropanderivate 771

Michalský, J., M. Holík und **A. Podpěrová.** Über die *Wolff*sche Umlagerung von 1-Diazo-3-brom-ω-phthalimido-alkanonen-(2) 814

Ott, R. Untersuchungen über Chinone, 2. Mitt.: Azinbildung durch Umsetzung von p-Chinonen mit o-Diaminen 827

Pass, F., E. Steininger und **H. Schindlbauer.** Organische Verbindungen des Phosphors; 2. Mitt.: Über die stufenweise Alkylierung primärer Phosphine 792

Polansky, O. Über ungesättigte Monocylen mit durchlaufender Konjugation, 1. Mitt. (Vorläufige, kurze Mitt.) 929

Riemschneider, R. und **P. Gross.** Konstitution und physikalische Eigenschaften von Äthern, 3. Mitt.: Über Äther vom Typ $n\text{-}C_4H_9—(O—CH_2—CH_2)_n—OR$ und $i\text{-}C_4H_9—(O—CH_2—CH_2)_n—OR$ 783

Riemschneider, R. und **H. J. Kötzsch.** Synthese einiger Allylglykoläther. (4. Mitt. der Reihe „Über Konstitution und Eigenschaften von Äthern") 787

Riemschneider, R. und **K. Preuß.** Aminosäuren, 4. Mitt. (zgl. 11. Mitt. der Reihe „Acylderivate cyclischer Verbindungen"): Farbreaktionen von Aminosäuren mit 4,5-Diacetyl-cyclohexen-(1) 924

Spiteller, G. und **F. Wessely.** Reaktionen von o-Chinolacetaten mit Diazoalkanen, 3. Mitt.: Oxydative Dimerisierung der 7-Hydroxyindazole 839

Vetter, W. und **H. Bretschneider.** Eine Synthese von DL-4-Dimethylaminoisoxazolidon-(3) (N,N-Dimethylcycloserin) und Versuche zur Synthese am Ring alkylierter 4-Amino-isoxazolidone 885

Ziegler, E. und **K. Gelfert.** Synthesen von Heterocyclen, 23. Mitt.: Eine Synthese des 4-Hydroxy-carbostyrils und seiner Derivate 822

Ziegler, E. und **K. Gelfert.** Synthesen von Heterocyclen, 24. Mitt.: Über 4-Hydroxy-carbostyrile 858

Ziegler, E. und **J. Schaar.** Synthesen von Heterocyclen, 25. Mitt.: Über Pyrono-cumarine 866

ED IN STACKS
23Feb

SPRINGER-VERLAG IN WIEN

Soeben erschien:

Qualitative Chemische Analyse

Von

Dr. C. J. van Nieuwenburg
Professor an der Technischen Hochschule in Delft

und

Ing. J. W. L. van Ligten
Dozent an der Technischen Hochschule in Delft

Deutsche, nach der vierten holländischen Auflage besorgte Ausgabe
Mit 4 Textabbildungen. IX, 295 Seiten. Gr.-8°. 1959
Ganzleinen flexibel S 192.—, DM 32.—, sfr. 32.80, $ 7.60

Dieses Buch verdankt seine weite Verbreitung und Beliebtheit vor allem dem Umstand, daß die Verfasser Alterprobtes und Bewährtes mit einer kritischen und niemals einseitigen Darstellung moderner Verfahren und Ideen verbinden. Die zahlreichen, heute bekannten Identitätsreaktionen, die sich aus der Technik der Tüpfelreaktionen und Kristallfällungen entwickelt haben, sind so empfindlich, daß man von selbst zu einem *Mikro-* oder eventuell *Semimikrostil* gelangt, der nicht nur schnellere und bessere Resultate erzielt, sondern vor allem auch weitaus eleganter ist, was gerade für den propädeutischen chemischen Unterricht von größter Bedeutung ist. Es sind daher die Tüpfelreaktionen und die mikroskopischen Reaktionen gleich ausführlich behandelt und es wurden — so weit als möglich — für jedes Ion sowohl eine oder mehrere Tüpfelreaktionen als auch eine oder mehrere mikroskopische Reaktionen empfohlen. Die beschriebenen Methoden sind von den Verfassern seit Jahren im Laboratorium der Technischen Hochschule in Delft erprobt worden, zahlreiche junge Studenten haben sie mit Erfolg angewandt.

Relativ eingehend beschäftigen sich die Verfasser mit den seltener vorkommenden Elementen, deren weitgehende Vernachlässigung in der bisherigen Literatur sachlich nicht gerechtfertigt ist, da sie sowohl durch ihre geochemische Häufigkeit als auch durch ihre zunehmende industrielle Verwendung Bedeutung haben.

Das Buch, in dem die langjährigen praktischen Erfahrungen der Verfasser ihren Niederschlag gefunden haben, stellt somit nicht nur eine verläßliche Arbeitsunterlage für den Chemiestudenten an Hochschulen dar, sondern wird auch in den Untersuchungslaboratorien mit Erfolg zu Rate gezogen werden.

Zu beziehen durch Ihre Buchhandlung

Printed in Austria